



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA ARALIKLI HİPOKSİ UYGULAMASININ
ÖĞRENME-BELLEK VE SOLUNUM DİNAMİKLERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TALHA KILIÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KARDİYOPULMONER REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. AYSEL YILDIZ ÖZER

2020-İSTANBUL

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program türü : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Talha KILIÇ
Sınav Tarihi ve Saati : 24.01.2020 / 11:00
Tez Başlığı : Sıçanlarda aralıklı hipoksi uygulamasının öğrenme-bellek ve solunum dinamikleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza
Danışman	Doç. Dr. Aysel YILDIZ ÖZER (Marmara Üniversitesi)	
Üye	Prof. Dr. S. Ufuk YURDALAN (Marmara Üniversitesi)	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Serpil ÇOLAK (İstanbul Medipol Üniversitesi)	

ONAY

Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 05.02.2020 tarih ve 77 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan, her konuda sabırla bana yardım eden değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Aysel YILDIZ ÖZER'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan başta Prof. Dr. Saadet Ufuk YURDALAN ve Prof. Dr. Mine Gülden POLAT olmak üzere Kardiyopulmoner Rehabilitasyon bölümündeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Özellikle bana farklı bir perspektif kazandıran ve sayesinde yeni ufuklar keşfettiğim Dr. Öğr. Üyesi Semra OĞUZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen değerli araştırmacılar Dr. Öğr. Üyesi Savaş ÜSTÜNOVA, Arş. Gör. Aysu KILIÇ, Dr. Müh. Mustafa ŞENGÖR, Dr. Öğr. Üyesi. Müh. Murat ÇELİK ve Bezmialem Deney Hayvanları Laboratuvarı ekibine teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme de sonsuz teşekkürler ederim.

İSTANBUL 2020

Talha KILIÇ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	v
SİMGELER	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
RESİMLER	xi
GRAFİKLER	xii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Akciğer Anatomisi.....	5
4.1.1. Solunum.....	5
4.1.2. Akciğerler	5
4.2. Solunum Sistemi Fizyolojisi.....	6
4.2.1. Ventilasyon	6
4.2.2. Perfüzyon	7
4.2.3. Santral solunum fizyolojisi	8
4.2.4. Ventilasyonun kimyasal regülasyonu	10
4.2.5. PaCO ₂ – PaO ₂	13
4.3. Solunum Yetmezlikleri	14
4.4. Uzun Dönem Fasilitasyon Mekanizması	14
4.4.1. Deneysel uzun dönem fasilitasyon mekanizmasının akut aralıklı hipoksi ile oluşumu.....	15
4.4.2. Uzun dönem fasilitasyon sinyal mekanizmaları	16

4.5. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ve Serotoninin Öğrenme ve Hafızaya Etkisi	16
4.5.1. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör	16
4.5.2. Serotonin	17
4.5.3. Öğrenme ve bellek	18
5. MATERYAL METOT	20
5.1. Pasif Sakınma Testi	22
5.2. Morris Su Labirenti Testi	24
5.3. Sıçanların Bulunacağı Kabinin Özellikleri	27
5.4. İstatistiksel Analiz	31
6. BULGULAR	32
7. TARTIŞMA	39
8. SONUÇ	43
9. KAYNAKÇA	44
10. EKLER	55
11. ÖZGEÇMİŞ	57

KISALTMALAR

AAH = Akut aralıklı hipoksi

BKNF = Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

DSN = Dorsal solunum nöronları

ERH = Ekspiratuar rezerv hacim

FRK = Fonksiyonel rezidüel kapasite

FUDF = Frenik uzun dönem fasilitasyon

İK = İspiratuar kapasite

IRH = İspiratuar rezerv hacim

MONO = Monosit

MS = Multiple Skleroz

OKH = Ortalama korpüsküler hemoglobin

OPH = Ortalama platelet hacmi

Ort. = Ortalama

PKT = Prokalsitonin testi

PLT = Platelet

PreBöt = PreBötzingler bölgesi

RH = Rezidüel hava

SS = Standart sapma

TAK = Total akciğer kapasitesi

TH = Tidal hacim

TrkB = Tropomiyosin reseptör kinaz B

UDF = Uzun dönem fasilitasyon

VK = Vital kapasite

VSN = Ventral solunum nöronları

vUDF = Ventilasyonun uzun dönem fasilitasyonu



SİMGELER

5-HT = Serotonin

b = β (beta)

BE = Baz açığı (Base excess)

$^{\circ}$ C = Selsiyus

cc = Santimetre küp

cm = santimetre

cmH₂O = Santimetre su

FiO₂ = Alınan havanın oksijen yüzdesi (Fraction of inspired oxygen)

H⁺ = Hidrojen iyonu

HCO₃⁻ = Bikarbonat

L(l) = Litre

L/sn = Litre/Saniye

mA = Miliamper

mm = Milimetre

mmHg = Milimetre civa

mmol/L = Milimol/litre

P = Basınç

P75NTR = Nörotrofin reseptörü

P(A-a)O₂ = Alveol ve arteriyel parsiyel oksijen basınçları arasındaki fark

PaCO₂ = Parsiyel karbondioksit basıncı

PaO₂ = Parsiyel oksijen basıncı

P_{atm} = Atmosfer basıncı

pg = Piktogram

P_{su} = Su basıncı

pH = Hidrojenin gücü

SaO_2 = Saturasyon (kandaki oksijen basıncının yüzdesi)

sn = Saniye

V = Hacim

V/Q = Ventilasyon/perfüzyon oranı

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sağ ve sol akciğer görüntüsü (<https://tipnotlari.files.wordpress.com/2018/06/akcic49ferler-ve-plevra-4.jpg>, Erişim tarihi: 1 Ocak 2020).

Şekil 2. Akciğerde alveol-kapiller sistem arasında gaz geçişinin şeması (Ulubay ve ark., 2017).

Şekil 3. Eritrositte difüzyonun mekanizması (Ulubay ve ark., 2017).

Şekil 4. Santral solunum sistemi (Ulubay ve ark., 2017).



TABLÖLAR

Tablo 1. Hemogramda bakılan parametreler ve referans değerleri.

Tablo 2. Hemogram ölçüm parametreleri ve ortalama değerleri

Tablo 3. Pasif sakınma testi değerleri.

Tablo 4. Morris su labirenti testi, beş günlük ve çalışma periyotlarının nümerik tablo değerleri.



RESİMLER

Resim 1. Pasif sakınma testi düzeneği.

Resim 2. Pasif sakınma testi düzeneği.

Resim 3. Pasif sakınma testi düzeneği.

Resim 4. Sıçanın aydınlık bölgede bulunduğu pasif sakınma testi düzeneği.

Resim 5. Sıçanın karanlık bölgede bulunduğu pasif sakınma testi düzeneği.

Resim 6. Morris su labirenti testinin uygulandığı oda ve düzeneği.

Resim 7. Morris su labirenti testinin havuz parçası.

Resim 8. Morris su labirenti testinin havuz parçası ve açık renkte gözükten bölge olan platform.

Resim 9. Morris su labirenti testi uygulanırken alınan kamera kaydı.

Resim 10. Sensörlerden gelen bilgilerin ara modül ile bilgisayara aktarımı ve kayıt ediliği örneği.

Resim 11. Kontrol grubu sıçanlar ve deneyin uygulandığı kap.

Resim 12. Çalışma grubu sıçanlar ve deneyin uygulandığı kap.

Resim 13. Oksijen, sıcaklık, nem ve basınç sensörünün bulunduğu, korunaklı bölge.

Resim 14. Sensörlerden gelen verilerin bilgisayara aktarılmasını sağlayan Arduino devresi.

Resim 15. Çalışma grubundaki kabın içerisindeki oksijeni seyreltmek için kullanılan azot tüpü.

Resim 16. Veri çıktılarının anlık olarak alındığı, takip edildiği ve depolandığı bilgisayar.

GRAFİKLER

Grafik 1. Deneyin uygulama periyodunun grafiği.

Grafik 2. Monosit sayısı.

Grafik 3. Monosit yüzdesi.

Grafik 4. Ortalama korpüsküler hemoglobin.

Grafik 5. Prokalsitonin testi.

Grafik 6. Platelet testi.

Grafik 7. Sıçanların karanlık bölmeye kaçış süreleri.

Grafik 8. Sıçanların dört günlük öğrenme periyodunda ortalama platformu bulma süreleri.

Grafik 9. Sıçanların dört günlük öğrenme periyodunda ortalama su labirentinde kat ettikleri mesafe.

Grafik 10. Sıçanların dört günlük öğrenme periyodunda ortalama yüzme hızları.

Grafik 11. Sıçanların test periyodunda ortalama platform bölgesine ulaşma süreleri.

1. ÖZET

Sıçanlarda aralıklı hipoksi uygulamasının öğrenme-bellek ve solunum dinamikleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi

Öğrenci Adı: Talha KILIÇ

Danışman Adı: Doç. Dr. Aysel YILDIZ ÖZER

Amaç: Aralıklı hipoksi çalışmaları son dönemde önem kazanmıştır. Bunun nedeni belirli periyotlarda canlı fizyolojisine olumlu etkisinin görülmesidir. Araştırmalarda aralıklı hipoksi uygulamasının beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve serotonin seviyesini arttırdığı rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda da beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve serotoninin, canlılarda, bellek ve öğrenme kapasitesini olumlu etkilediği bildirilmiştir. Çalışmamızda amacımız aralıklı hipoksi uygulamasının öğrenme-bellek üzerindeki etkisi ve solunumsal dinamiklerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Aralıklı hipoksi uygulamasında çalışma ve kontrol grubu için iki ayrı kap belirlendi. Çalışma grubunun bulunduğu kaba oksijen, nem, basınç ve sıcaklık sensörleri yerleştirildi. Anlık olarak kap içerişi takip edildi ve beşer dakikalık hipoksi ve normoksi periyotları oluşturuldu. Altı gün boyunca deney devam etti ve son gün hemogram ve pasif sakınma testinin öğrenme programı uygulandı. İkinci gün pasif sakınma testi gerçekleştirildi ve Morris su labirenti testine başlandı. Altı gün süreli Morris su labirenti testi devam edildi ve altıncı gün değerlendirme testi yapıldı.

Bulgular: Aralıklı hipoksi uygulamasının; hemogram testinde monosit, platelet ve eritrosit başına düşen ortalama hemoglobin sayılarında artış sağladığı görüldü. Ayrıca aralıklı hipoksi periyotlarında, çalışma grubunun solunum frekansı ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Pasif sakınma testinde çalışma grubunun kontrol grubuna göre daha iyi öğrendiği tespit edildi ($p < 0,01$). Morris su labirenti testinde iki grup arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Araştırmamızda aralıklı hipoksi uygulamasının öğrenme-bellek üzerinde olumlu etkisi olabileceğini gösterdi. Bu durum egzersizin öğrenme-bellek üzerinde olumlu etkisini solunumsal mekanizma ile açıklamaktadır. Bunlarla beraber bir çok nöral defitesitte de kullanılabilir ve mekanik ventilatör modlarından biri olarak geliştirilebilir.

Anahtar kelimeler: Aralıklı hipoksi, öğrenme-bellek, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, serotonin

2. SUMMARY

Evaluation of the effect of intermittent hypoxia on learning-memory and respiratory dynamics in rats

Student Name: Talha KILIC

Name of Supervisor: Associate Professor Aysel YILDIZ OZER

Objective: Intermittent hypoxia studies have gained importance recently. It can be said that this is due to the positive effect on living physiology when applied in certain periods. Studies have reported that intermittent hypoxia application increases brain-derived neurotrophic factor and serotonin levels. In other studies conducted in the literature, brain-induced neurotrophic factor and serotonin have been reported to have a positive effect on memory and learning capacity in living. Our aim was to evaluate the effect of intermittent hypoxia on learning-memory and respiratory dynamics.

Material and methods: For the application of intermittent hypoxia, two boxes were determined separately for the study and control groups. Oxygen, humidity, pressure and temperature sensors were placed in the box where the study group was located. The inside of the box was monitored instantly and hypoxia periods were formed in this way. The experiment continued for six days and the last day was the hemogram and the learning day of passive avoidance test. Morris water maze test was started. Morris water maze test continued for six days and evaluation test was performed on the sixth day.

Results: Intermittent hypoxia showed a significant increase in mean hemoglobin counts per monocyte, platelet and erythrocyte in hemogram test. However, in the intermittent hypoxia periods, the mean respiratory frequency of the study group was found to be higher than the control group. In the passive avoidance test, it was found that the study group learned significantly better than the control group. There was no significant difference between the two groups in Morris water maze test.

Conclusion: This study can showed that intermittent hypoxia application had a positive effect on learning-memory. Intermittent hypoxia can be administered in the most healthy way during exercise. In this case, the positive effect of exercise on learning-memory is explained by the respiratory mechanism. In addition, it can be used as a method that can be used in many neural deficits and can be developed into one of the mechanical ventilator modes.

Key words: Intermittent hypoxia, learning-memory, brain-derived neurotrophic factor, serotonin

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralıklı hipoksi uygulamasının sinir sistemi üzerindeki etkilerine dair çalışmalar son yıllarda artmıştır. İlk olarak Milhorn ve ark.'nın 1980 yılında yaptıkları çalışmaya göre akut aralıklı hipoksi (AAH) uygulamasının, frenik uzun dönem fasilitasyon (FUDF), servikal spinal serotonin reseptör aktivasyonu ve novo protein sentezi mekanizmalarını benzer şekilde ortaya çıkardığını tespit etmişlerdir. 2003 yılından günümüze kadar yapılan bazı çalışmalarda, AAH uygulamasının hayvan ve insan modellerinde nöral plastisiteye neden olabileceği tespit edilmiştir. Bach ve ark., AAH'nin, serotonin seviyesini ve Baker-Herman ve ark. ise beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) seviyesini arttırabileceğini tespit etmişlerdir.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün etkilenişi ve hipoksi tablosu nedeniyle hemogram ölçümleri kritik rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda BKNF salınımından sorumlu olan platelet ve monosit seviyelerinin yükselişi, BKNF seviyesinin yükselmesini gösteren anlamlı kanıtlardan biri olarak rapor edilmiştir (Yamamoto ve Gurney, 1990; Kerschensteiner ve ark., 1999). Yanı sıra aralıklı oluşturulmuş hipoksi tablosunun, ortalama eritrosit başına düşen hemoglobin sayısında da yükselmeye neden olacağı düşünülmektedir.

Yapılan pek çok çalışmada, BKNF ve serotoninin öğrenme ve bellek üzerinde olumlu yönde etkilerinin olduğu raporlanmıştır (Miranda, 2019; Bekinschtein ve ark., 2008; Brigadski ve Lessmann, 2014; Cunha ve ark., 2010; González-Burgos ve Feria-Velasco, 2008; Meneses ve Liy-Salmeron, 2012). Bunun nedeni olarak BKNF'nin sinaptik bağlantı sayısında artış meydana getirdiği, serotoninin de bu yönde etkisi olduğu gösterilmektedir. Bellek ile ilgili yapılan çalışmalarda, akut triptofan azaltılması ile uzun süreli belleğin performansında azalmalar olduğu tespit edilmiş, bu da serotoninin bellek üzerindeki etkisini açıklamıştır (Riedel ve ark., 1999). Etki mekanizmasında ise serotonerjik sinapsların sinaptik ve fizyolojik etkileri, sinapsta uyarılan reseptör tipine bağlıdır. Serotonin (5-HT) reseptörleri, her biri alt tiplere ayrılan yedi sınıfa ayrılmıştır (Barnes ve Sharp, 1999; Meneses, 1999). Bunlar 5-HT₁ (alt türleri; 1A, 1B, 1D, 1E, 1F), 5-HT₂ (alt türleri; 2A, 2B, 2C), 5-HT₃

(alt türleri; 3A, 3B), 5-HT₄ (alt türleri; 4A, 4B, 4C, 4D), 5-HT₅ (alt türleri; 5A, 5B), 5-HT₆ (alt türleri; 6) ve 5-HT₇'dir (alt türleri; 7B, 7C, 7D). Bunlardan 1E, 1F, 4C ve 4D dışındaki tüm reseptörler, hipokampus, amigdala ve serebral korteks gibi öğrenme ve bellekle ilgili alanlarda yer almaktadır (Meltzer ve ark., 1998). 5-HT_{1A} reseptörleri öğrenme ve hafıza ile yakından ilişkilidir (Meneses ve Perez-Garcia, 2007).

Bununla birlikte öğrenme ve bellek fonksiyonlarının uyarıldığı çalışmalarda BKNF mRNA üretiminde artış olduğu tespit edilmiştir (Bramham ve ark., 1996; Patterson ve ark., 1992). BKNF'nin etki mekanizması hücre içine girişi iki reseptör sayesinde olmaktadır. Birincisi Tropomiyosin reseptör kinaz B (TrkB) (yüksek afiniteli), ikincisi p75NTR'dir (düşük afiniteli). P75NTR ve TrkB reseptörlerine bağlanma durumuna göre farklı fonksiyonlar gösterebilen BKNF, düşük afiniteli olarak bağlandığında genellikle apoptozisi teşvik ederken, yüksek afiniteli olarak bağlandığında hücre içi büyüme ve sağ kalım sinyal yollarını uyarmaktadır. Bu durum neticesinde BKNF nöral plastisiteyi aktive etmekte ve sinaptik bağlantı artışını sağlamaktadır.

Bu bilgiler ışığında araştırmamız, AAH'ye maruz bırakılmış sıçanlarda, öğrenmenin ve belleğin ne yönde etkilendiğini ve solunum dinamiklerindeki değişiklikleri incelemek üzerine kurulmuştur.

H0: AAH sıçanlarda, öğrenme, bellek ve solunum dinamiklerini etkilemez.

H1: AAH sıçanlarda, öğrenme, bellek ve solunum dinamiklerini etkiler.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Akciğer Anatomisi

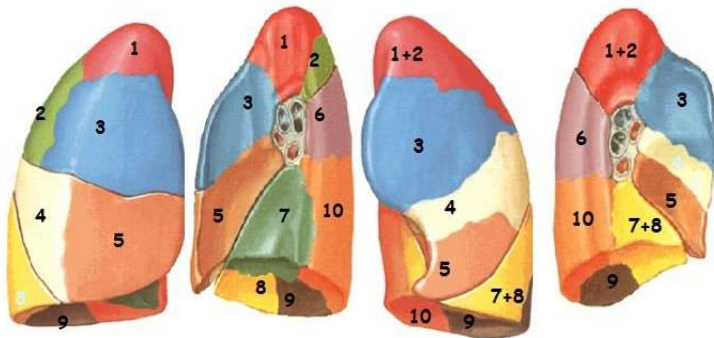
4.1.1. Solunum

Solunum iki ana etmeden oluşur. İç solunum ve dış solunum. İç solunum, hücrelerde meydana gelen gaz değişimlerini ifade ederken dış solunum, atmosferik havanın akciğer içerisine girişini ifade eder. Solunum sisteminin başlıca görevleri, asit-baz dengesini düzenlemek, hemoglobin hava arasında gaz değişimini sağlamak, kardiyak işleyişe destek, savunma sistemine destek ve konuşmanın meydana gelmesini sağlamaktır.

4.1.2. Akciğerler

Yaklaşık 1 kilogram (kg) ağırlıkta olan akciğerler, süngerimsi yapıya sahiptir. Yarı yarıya kan ve dokudan oluşan akciğerlerin doku kısmının %90'ını gazların geçişinin gerçekleştiği bölgeler oluştururken geri kalan %10'luk kısım ise konnektif doku ve kartilajöz yapıdan meydana gelmektedir.

Akciğerlerin temelde üç görevi bulunmaktadır. Bunlar, hava yoluyla gelebilecek tehditlere karşı savunma, metabolizmanın işleyişini devam ettirmeyi sağlama ve en önemli görevi olan gaz değişimidir.



Şekil 1. Sağ ve sol akciğer görüntüsü (<https://tipnotlari.files.wordpress.com/2018/06/akcic49ferler-ve-plevra-4.jpg>, Erişim tarihi: 1 Ocak 2020).

Akciğerlerin nöral işleyişi pleksus pulmonalisden kaynaklanır. Sempatik lifler T2-T5 arasındaki sempatik ganglionlardan gelir, parasempatik lifleri nervus vagus tarafından sağlanır. Akciğerlerin istemli motor ve ağrı duyusunu taşıyan lifleri yoktur. Ağrı lifleri sadece plevrada bulunur.

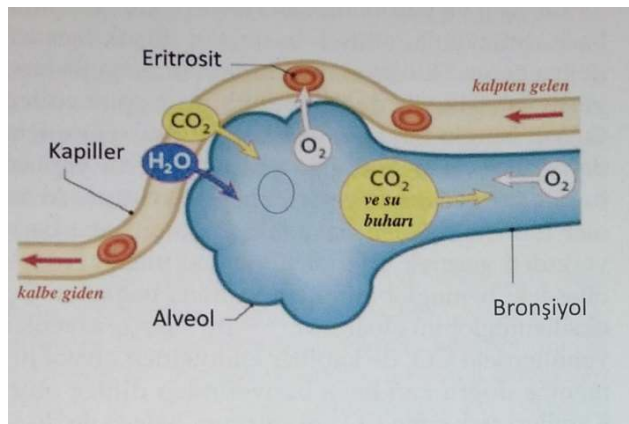
Akciğer dokusunda ve solunum işi paylaşımında ana hatlarda şu yapılar mevcuttur; visseral (internal) plevra, parietal (eksternal) plevra, pulmoner arterler, pulmoner venler, bronşial arterler, bronşlar, bronşioler, alveoller, akciğer parankimi, trakea ve eksternal faktörlerden olan diyafragma ve solunum kasları. Gaz değişimi alveoller ile pulmoner kapiller ağ arasında olur. Pulmoner vende oksijen bolluğu gerçekleşir ve kalbin sol atriumuna kadar gider. Oradan da sol ventriküle ve vücuda pompalanır.

Akciğerlerdeki pulmoner dolaşım sağ ventrikülden çıkan pulmoner arterin sağ ve sol dal olarak ayrılıp, akciğerlerde gaz değişimine tabi tutulurlar ve sol atriuma pulmoner ven ile dönerler. Bronşial dolaşım, aorta torasikadan dallanan bronşial arterler vasıtasıyla havanın iletim yollarını, internal plevrayı ve akciğer parankimini beslemenin ve oksijenlenmesinin sağlanmasına verilen isimdir.

4.2. Solunum Sistemi Fizyolojisi

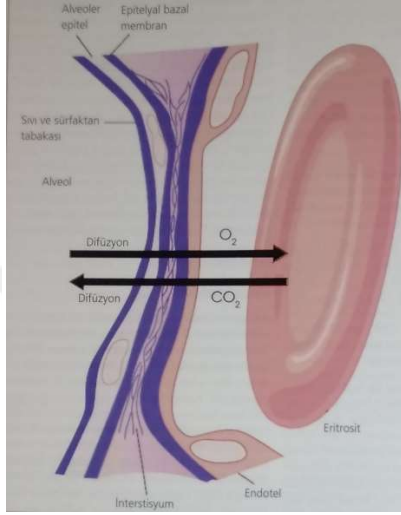
4.2.1. Ventilasyon

İnspirasyon yoluyla alınan gaz, hava yollarından geçerken birçok anatomik bölgede temizlenir ve ısıtılır.



Şekil 2. Akciğerde alveol-kapiller sistem arasında gaz geçişinin şeması (Ulubay ve ark., 2017).

Alveollerdeki havada bulunan oksijen, alveolü çevreleyen kılcal kan damarlarına gaz kanunları gereği kana geçer. Bu geçiş yüksek basınçtan alçak basınca geçiş şeklinde olurken aynı zamanda yüksek yoğunluktan alçak yoğunluğa geçişi de kapsar. Hemoglobinden ayrılan karbondioksitin yerini oksijen doldurur ve kanın içerisindeki gaz değişimi bu şekilde gerçekleşmiş olur.



Şekil 3. Eritrositte difüzyonun mekanizması (Ulubay ve ark., 2017).

4.2.2. Perfüzyon

Perfüzyon, akciğerlerin kanlanması ifade eden ve ventilasyonla ilişkili olan sisteme verilen isimdir. Akciğerlerin dolaşımı üç kısımdan olur; ekstra alveolar vaskülerizasyon (pulmoner arter ve ven), intra alveolar vaskülerizasyon (alveollerin etrafını saran kapiller sistem) ve mikro dolaşım (lenf kollektörleri ve kapillerleri). Pulmoner vasküler yapının permeabilitesi çok yüksektir ve istirahat halindeyken kalpten çıkan kanın yaklaşık olarak dörtte biri akciğerlere gitmektedir. Akciğere gelen ana arter olan pulmoner arterin, akciğerlere girerken sistolik basıncı 25-30 mmHg, diastolik basıncı 8 mmHg'dır. Bu basınçlar, difüzyonun etkin şekilde gerçekleşmesini sağlar. Her birim cmH₂O'luk basınçta akciğerlerde oluşan açılma hacmine komplians denir. Bu basıncı oluşturan temel etken transpulmoner basınçtır. Transpulmoner basıncı ise alveoller ile plevralar arasındaki basınç farklılığı oluşturur ve akciğer elastikiyetini gösterir. Akciğer elastikiyet, ventilasyonun etkinliğinde önemli rol oynamaktadır.

Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranının standart değeri 0,8 ile 1,0 arasında olmalıdır. Eğer V/Q oranı 1'in üstüne çıkmaya başlarsa PaO₂ seviyesi düşer, PaCO₂ seviyesi yükselir. Eğer V/Q oranı 0,8'in altına düşmeye başlarsa PaO₂ seviyesi yükselir, PaCO₂ seviyesi düşer. Etkin bir ventilasyon için V/Q oranı normal sınırlarda olmalıdır.

4.2.3. Santral solunum fizyolojisi

Solunum kontrolü iki ana etmenden oluşur; istemli ve otonomik kontrol. İstemli kontrol kortikal düzeyde meydana gelir ve kişinin kontrolü altındadır. Derin inspiyum ve derin ekspiyum bu şekilde meydana gelirken, oluşum mekanizmasında yardımcı solunum kaslarının etkin kullanımı söz konusudur. İmpuls serebral korteksten gelir ancak solunum merkezlerine uğramadan traktus kortikospinalis vasıtasıyla diyafragma ve interkostal kaslara gider. Bu durumlar ile beraber serebral korteks ve limbik sistem ortak çalışarak emasyonel ve çeşitli mekanik uyarılara karşı hipotalamusla iş birliği yapıp ventilatuar yanıtta artışa ya da azalmaya neden olabilirler.

İkincisi otonomik kontroldür. Otonomik kontrol medulla oblangata ve ponsta gerçekleşmektedir. Otonomik kontrol mekanizmaları santral merkezler ve kimyasal değişkenlerden oluşmaktadır.

Santral merkezler; üst beyin, limbik sistem, hipotalamus, medulla oblangata ve ponsta bulunmaktadır. Medulla oblangatada bulunan inspiyumdan sorumlu nöronlara I nöronları, ekspiyumdan sorumlu nöronlara E nöronları denilmektedir. Spontan solunumda I nöronları aktif, E nöronları pasif konumdadır.

Medulla oblangatada bulunan solunum merkezleri pre-Bötzinger (preBöt), ventral solunum nöronları (VSN) ve dorsal solunum nöronlarıdır (DSN).

Ventral solunum nöronları, yoğun olarak E nöronları bulunur. Kaudal ve rostral uçlarında E nöronları pozisyonlanmışken mediasında I nöronları bulunmaktadır. I nöronları sadece zorlu inspiyum aktivitesi sırasında ateşlenirler. DSN'deki I nöronlarına ek VSN'deki I nöronlar eksternal interkostal kaslara ve sekonder inspiratuar kaslara lif vermektedir.

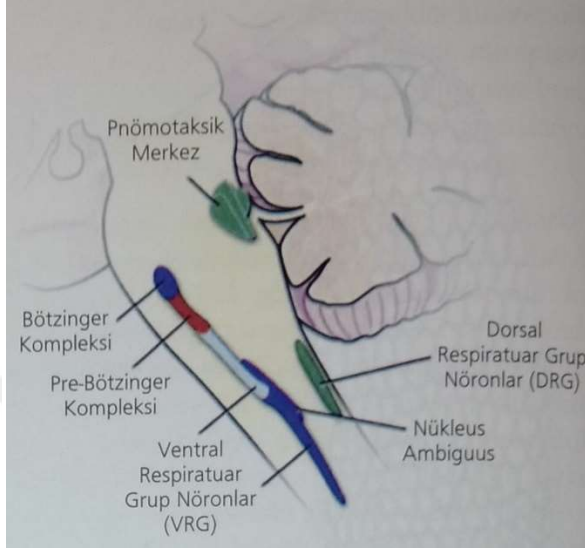
Dorsal solunum nöronları, inspiyumuun aktivitesinin üst motor merkezidir. I nöronlarının yoğun bulunduğu bölgedir ve bazı lifleri frenik sinire kadar uzanmaktadır. Spontan ve zorlu inspiyumdan sorumludur ve ritmi tayin eder (dakikada 12-16 soluk). Ekspiryumu boyunca inaktiftir. Afferentleri 9. ve 10. kranial sinirler, karotik ve aortik cisimler, periferik baro ve kemoreseptörler ile birlikte akciğer bronşları ve bronşiollelerinden alır. DSN ve VSN aktivasyonu ters yönlü olarak gerçekleşmektedir. DSN aktivasyonu sırasında VSN, VSN aktivasyonu sırasında DSN inaktiftir. DSN'de iki saniye aktivasyon ve üç saniye inaktivasyon dönemi bulunmaktadır.

Pre-Bötzinger kompleksi, solunum ritminin oluşmasından primer sorumlu olduğu düşünülür (Wenninger ve ark., 2004; McKay ve ark., 2005). Frenik sinir lifleri ile pre-bötzinger kompleksi arasındaki liflerin kesilmesi ile ritmik solunumuun bozulduğu tespit edilmiş ve bu nedenle solunum ritminin oluşmasında ana jeneratör görevi olduğu düşünülmektedir. Pre-bötzinger merkezinde meydana gelen ritmik aksiyon potansiyeli frenik siniri uyarak ritmik solunumuun oluşmasını sağlamaktadır.

Ponsta bulunan solunum merkezleri, apnöstik merkez ve pnömotaksik merkez olarak isimlendirilir.

Apnöstik merkez, ponsun inferiorunda lokalizedir. İnspiyumuun aktivitesinden sorumlu DSN'yi 1,5-2 saniye süresince aktive ederler ve bu sayede soluk alma işini gerçekleşmesini sağlarlar. İki saniye sonunda pnömotaksik merkez devreye girer ve apnöstik merkezi inhibe ederek inspiyumuun sonlandırılmasını sağlar. Pnömotaksik merkezde meydana gelebilecek herhangi bir problem nedeniyle apnöstik merkez inaktive edilemez ise ekspiryuma geçiş zorlaşır. Eğer inspiyumuun şiddeti devam eder ve akciğer limitlerine ulaşırsa, Hering-Breuer genişleme refleksi devreye girer. Hering-Breuer genişleme refleksi, akciğerlerde bulunan baroreseptörlerin devreye girmesiyle apnöstik merkezde negatif geri besleme oluşmasını ve bunu takip eden DSN inaktivasyonuunun ortaya çıkmasını ifade eder.

Pnömotaksik merkez, ponsun süperiorunda pozisyonlanmıştır. Görevi, apnöstik merkezi baskılayıp inspiriyumu optimum zamanda sonlandırmaktır. Spontan ve zorlu solunum işlerini kolaylaştırmada ve solunum hızını belirlemede etkilidir.



Şekil 4. Santral solunum sistemi (Ulubay ve ark., 2017).

4.2.4. Ventilasyonun kimyasal regülasyonu

Kan gazındaki kimyasal değişimler, ventilasyonda farklı yanıtlar uyandırır. Bu farklılıkların oluşmasına santral ve periferel kemoreseptörler neden olur. Hiperkapni tablosu, santral ve periferel kemoreseptörleri uyarır. Beyin omurilik sıvısında H^+ konsantrasyonunun artışına sebep olarak, dorsal solunum nöronlarının uyarılmasına, dolayısıyla inspiratuar aktivitenin artmasına neden olur. Hipoksi tablosu da, periferel kemoreseptörleri uyarır (Cragg, 1999; Haji, 2000; Powell, 2004).

Santral kemoreseptörler; medulla oblangatanın ventrolateralinde, üç bölgede, karbondioksite duyarlı kimosensitif nöronlar bulunur. Bu nöronlar karbondioksit iyonlarına ve H^+ 'i doğrudan, oksijen iyonlarına dolaylı yoldan duyarlı bölgelerdir. Bu bölgenin soğutulmasının veya kan akışının arttırılmasının, karbondioksit hassasiyetini azalttığı görülmüş (Ballantyne ve Scheid, 2001), buna karşılık sisterna magnaya asetilkolin verilmesiyle dakika ventilasyon sayısının arttığı, ventilasyon hacminin ise çift yönlü etki gösterdiği tespit edilmiştir (Şahin ve ark., 1998). Aynı zamanda nöronlar arasında gab junction'ların olduğu tespit edilmiştir.

Kandaki H⁺, kan beyin bariyerini geçemediği için santral kemoreseptörler üzerinde etki gösteremezler. Buna karşılık, karbondioksit, kan beyin bariyerindeki lipidlerde çözünerek, beyin omurilik sıvısındaki H⁺ yoğunluğunda artışa neden olur ve H⁺'a aşırı duyarlı olan santral kemoreseptörleri uyararak ventilasyonu etkilerler. PaO₂ düzeyinin yüksek olması, bu tabloda, ventilasyonun artmasını engellemez. Bu durum beyin omurilik sıvı pH'mın düşmesine neden olur. Eğer bu durum uzamış şekilde devam ederse H⁺'una olan hassasiyet azalır ventilasyonun sonlanmasına kadar gidebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında santral kemoreseptörler H⁺'u fazlalığına adapte oldukları için bir süre sonra bu hastalarda ventilasyon regülasyonunu periferik kemoreseptörleri etkileyen PaO₂ seviyesi etkiler.

Karbondioksit, santral kemoreseptörler üzerinde zayıf etkiye sahiptir. Ancak kan beyin bariyerini kolaylıkla geçip beyin omurilik sıvısı içinde H⁺ konsantrasyonu artışına neden oldukları için karbondioksit iyonları, dolaylı olarak santral kemoreseptörleri kuvvetli şekilde etkilerler.

Periferik kemoreseptörler; PaO₂ seviyesinden etkilenirler. Glomus karotikum ve glomus aortikumda lokalizedirler.

Glomus karotikum 2mm çapında, kommon karotid arterin bifurkasyonunda lokalize olup, afferent liflerinin Herin sinirini oluşturmasıyla dokuzuncu kranial sinire ulaşır ve bu yolla medulla oblongataya gider. Koagülasyonu fazla olan glomus karotikumun, PaO₂ 60-30 mmHg'ya düştüğünde impuls sayılarında artış olur. Solunumsal pH değişikliğine duyarlı iken metabolik pH değişikliklerine tepki vermez. PaO₂ 60 mmHg seviyesine geldiğinde, ventilasyon sayısı yaklaşık iki kat artar. Glomus aortikum, arkus aortada lokalize olup, Siyon siniri ile onuncu kranial sinire bağlanır ve dorsal solunum yollarında sonlanır (Ganong, 2002; Powell, 2004).

Periferik kemoreseptörlerin ventilatuar yanıtlarının çoğu, PaO₂, PaCO₂ ve H⁺'a duyarlı olan glomus karotikumdan kaynaklanır (Kara ve ark., 2003). Glomus aortikum ise PaO₂ ve PaCO₂'ye duyarlıdır ve H⁺'dan etkilenmez. Kandaki PaO₂ seviyesindeki düşüşe göre ventilatuar artış yanıtı gösterebilir.

Periferik reseptörler; hızlı adapte olan gerim reseptörleri, yavaş adapte olan gerim reseptörleri, C lifleri ve nöroepitelyal cisimciklerden oluşan, akciğerdeki reseptörlerdir (Şahin, 2004).

Yavaş adapte olan gerim reseptörleri, ileti hızları yüksek miyelinli vagal liflerden oluşur ve havayolu düz kas tabakası içerisinde bulunurlar. Hava yolu kollapsının şiddetine göre yavaş adapte olan gerim reseptörleri ya aktive olur ya da baskılanırlar. PaCO₂ artışı, yavaş adapte olan gerim reseptörleri aktivasyonunu baskılar, eğer tersi bir tablo olursa, takipne, bronkodilatasyon ve hiperapne meydana gelir.

Hızlı adapte olan gerim reseptörleri, yavaş adapte olan gerim reseptörlerinin liflerine göre daha yavaş miyelinli liflerden oluşmaktadır. Trakea, hilium, ana bronşlar ve küçük havayollarına yakın yerlerde, epitel dokunun altında bulunurlar. Akciğerlerdeki pozitif ya da negatif basınç değişikliklerinden etkilenirler. Yüksek komplians tablosunda bronkospazm şeklinde yanıt verirken bununla birlikte kimyasal uyarılara karşıda yanıt oluştururlar. Bazı çalışmalarda histaminden ve prostoglandinden doğrudan veya dolaylı yoldan etkilendiği görülmüştür. Sekresyon aktivitesinden, tozlara karşı reaksiyondan, öksürmeden ve hava yolu temizliğinden sorumludurlar.

C-lifleri, bronşial duvarlar hariç tüm solunum sisteminde bulunurlar ve miyelinsiz vagal liflerden oluşurlar. Alveol duvarında bulunan C-liflerine J (Jukstapulmoner) reseptörler denir. Uyarılmaları halinde fonksiyonel rezidüel kapasitede apneik tabloya eşlik eden, frekansı yüksek, hacmi düşük ventilatuar kemorefleksif yanıt geliştirirler (Widdicombe, 2001). Bunlarla beraber bronkospazm, sekresyon artışı, öksürük frekansında artış, bradikardi ve hipotansif yanıt geliştirirler. Bradikinine, fenilhuanide, histamine, serotonine ve belirli prostoglandin tiplerine kemosensitif yanıt geliştirirler.

Nöroepitelye cisimcikler, serotoninden zengin mediatörler içeren bu cisimcikler, PaO₂'deki düşüşe duyarlıdırlar (Cutz ve Jackson, 1999; Widdicombe, 2001). Uyarılmaları halinde serotonin salınımı yaparlar ve bu salınım pulmoner vazokonstrsiyona neden olur. PaO₂ düzeyi normal sınırlardaysa oluşturdukları

uyarılar, ventilasyon aktivitesinde artışa neden olur (Karaturan Yelmen ve ark., 2003).

4.2.5. PaCO₂ – PaO₂

PaCO₂, alveolar ventilasyonun etkinliğini gösterir. Her 5 mmHg'lık yükselişte santral ve periferik kemorefleksler uyarılarak hem ventilasyon sayısını hem de hacmini arttırarak, ventilasyonu iki katına çıkarır. PaCO₂ seviyesindeki artış hem beyin omurilik sıvısının hem de kandaki pH'ın düşmesine neden olur. Arterial pH'daki bu düşüş renal mekanizmalarla kontrol altına alınmaya çalışılır ve pH'ın normal seviyelere çekilmesi hedeflenir. PaCO₂'deki kronik yükseklik tablosunda adaptasyonlar meydana gelir. Eğer ani radikal yükseliş sergilerse baş ağrısı, bilinç kaybı ve solunum yetmezliğine neden olur. PaCO₂ seviyesi radikal bir düşüş sergilerse, ventilasyon sonlandırılabilir ve bu eşiğe apnöik CO₂ eşiği denir (Şahin ve ark., 1998). PaCO₂ seviyesi, 45 mmHg'dan yüksek ise asidozu, 35 mmHg'dan düşük ise alkalozu gösterir.

PaO₂, oksijenasyonun etkinliğini gösteren parametredir. PaO₂, 60-79 mmHg değer aralığındaysa hafif hipoksemi, 40-59 mmHg değer aralığındaysa orta hipoksemi ve 40 mmHg değerinin altındaysa ağır hipoksemi olarak sınıflandırma yapmak mümkündür. PaO₂'de artma ve ya azalma tablolarında, oksijen saturasyonu değişirken, özellikle periferik reseptörlerden glomus karotikumun etkilenmesiyle ventilasyon yanıtında artış ve ya azalış görülebilir. Seviyesi 100 mmHg'nın altına düşmeye başladığında ventilasyon yanıtı artmaya başlar. 60 mmHg düzeyine indiğinde ventilasyon yanıtı en yüksek artışı gösterir. Ventilasyon yanıtının artmasında PaCO₂ seviyesi önemli yer tutar. Hipoksi, hiperkapni ile beraber gözükürse daha etkin bir ventilasyon artışına neden olur. Hipoksi tablosu uzamış bir hal alırsa, santral solunum merkezlerinde inhibisyon etkisi oluşturur. Bunu PaCO₂ seviyesini düşürerek sağladığı düşünülmektedir (Long, 1993; Vizek, 1987).

PaCO₂ ve PaO₂'nin arterial kan gazında referans değerleri;

Parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) 35-45 mmHg,

Parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) 80-100 mmHg arasındadır.

4.3. Solunum Yetmezlikleri

Solunum yetmezliği, akciğer patolojilerinde ve/veya ventilasyon kaslarını tutan nörodejeneratif hastalıklarda ve/veya santral yaralanmalarda görülebilen tablolardır. İki tipte yetmezlik olur. Tip 1 solunum yetmezliği, hastanın oksijensiz kalmasından kaynaklanır ve kan gazı değerindeki PaO₂ seviyesi normal sınırların altında seyrederek. Tip 2 solunum yetmezliklerinde ise karbondioksit atılımını zorlaşmıştır ve bu nedenle hiperkarbi tablosu görülür. Kan gazı değerinde PaCO₂ seviyesi normal sınırların üstüne çıkmıştır. Tip 1 ve tip 2 solunum yetmezlikleri ile beraber tip 3 (perioperatif) ve tip 4 (metabolik çok) solunum yetmezlikleri de bulunmaktadır.

Tip 1 solunum yetmezliğinde (hipoksemik), alveollerden kana gaz geçişleri bozulmuştur veya yeterli miktarda kan alveollere ulaşamıyordur. Bu durumlara bağlı olarak P(A-a)O₂ seviyesi yükselir ve PaO₂/FiO₂ oranı 200'ün altında düşer. Hipoksi sonrasında takviye oksijen desteği ile düzelme var ise V/Q uyumsuzluğu düşünülürken, takviye oksijen desteği olmaz ise şant düşünülür.

Tip 2 solunum yetmezliğinde (hiperkapnik), alveoler ventilasyonda problemler vardır. Akciğer ventile olamaz. Dolayısıyla kanda karbondioksit birikimi gözlenir. Arter kan gazı değerlerinde PaCO₂ 45 mmHg'nın üstüne çıkarken pH 7,35'in altında düşmüştür. Hipoventilasyon sonucu kanda biriken karbondioksit, santral ve periferik uyarı merkezlerini indükleyerek ventilasyonu arttırmaya çalışır. Dışarıdan destek olarak, mekanik ventilasyon gerekebilir.

4.4. Uzun Dönem Fasilitasyon Mekanizması

Solunum ritminin santral ve periferik merkezlerden kontrol edilmektedir. Bu ritim kontrolünün yanı sıra solunum işleyiş mekanizmasında plastisite ve modülasyonlar da söz konusudur. Modülasyonlar iki şekilde olabilir. Uzun dönem modülasyon ve kısa dönem modülasyon. Uzun dönem modülasyon, santral solunum merkezinin işleyiş mekanizmasını çeşitli nedenler ile en az 24 saatlik değişimini kapsar. Kısa dönem modülasyon ise yine aynı şekilde santral solunum merkezinin çeşitli nedenlerle işleyiş mekanizmasının anlık veya bir günlük değişmesi anlamına gelir.

Plastisite ise santral solunum merkezindeki işleyiş ve nöronlar üzerinde kalıcı adaptif veya iyileştirici etkiyi ifade eder.

İlk olarak Milhorn ve ark.'ı tarafından 1980 yılında uygulanan, hipoksik ve normoksik epizotları barındıran ve belirli bir periyotta uygulanan bu yöntem, frenik sinir genliğini arttıran mekanizmayı oluşturur. Buna frenik uzun dönem fasilitasyon (fUDF) (Phrenic Long-Term Facilitation) denir. Uzun dönem fasilitasyon mekanizması, solunum işleyişinde plastisiteye neden olur. Akut aralıklı hipoksinin, UDF'yi tetiklediği deney hayvanları üzerinde gösterilmiştir. Ancak akut aralıklı hipoksinin UDF'yi nasıl tetiklediği tam olarak hala açıklanamamıştır.

Bunlarla beraber bir plastisite mekanizması olan uzun dönem fasilitasyon mekanizması aslında santral solunum merkezinin, adaptasyonuna ve rejenerasyonuna yönelik mekanizmadır.

Aralıklı hipoksi yarım saatlik periyotlarda ve bazı çalışmalarda 2dk'lık epizotlar şeklinde hipoksik normoksik hava döngüsü, bazı çalışmalarda da 5'er dakikalık hipoksik ve normoksik epizotlar şeklinde hava uygulamalarıyla, sıçanlar üzerinde çalışılmıştır. Bu uygulamalar esnasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. En yaygın olumlu sonuç veren yöntemin hipoksiyle beraber hiperkarbinin de geliştiği mekanizma olduğu tespit edilmiştir.

4.4.1. Deneysel uzun dönem fasilitasyon mekanizmasının akut aralıklı hipoksi ile oluşumu

PaO₂'nin akut aralıklı hipoksi ile 35-45 mmHg'ya kadar düşmesiyle beraber (Bach ve Mitchell, 1996; Baker-Herman ve Mitchell, 2000) 1 saatten fazla frenik sinir genliğinin arttığı gösterilmiştir. Bunlarla beraber başka çalışmalarda hipoglossal aktivitenin arttığı ve ventilasyon derinliğinin ve frekansının da arttığını gösteren yayınlarda mevcuttur (Bach ve Mitchell, 1996; Nichols ve ark., 2015). Ventilasyonun uzun dönem fasilitasyonunu (vUDF) bugüne kadar tavşan, sıçan, fare, keçi, ördek gibi canlı modellerinde gerçekleştiğini gösteren yayınlar mevcuttur (Haji ve ark., 2000; Mitchell ve ark., 2001; Olsen ve ark., 2001; Sokolowska ve Pokorski, 2006; Terada ve ark., 2008; Turner ve Mitchell, 1997). Bu çalışmaların dışında bazı

insan çalışmaları da mevcuttur ve insanlarda gerçekleştiği de gösterilmiştir (Tester ve ark., 2014).

4.4.2. Uzun dönem fasilitasyon sinyal mekanizmaları

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda UDF'nin iki çeşit sinyal mekanizması olduğu düşünülmüş. Bunlar; serotonine bağımlı ve serotonine bağımsız mekanizmalar.

Serotonine bağımlı mekanizmada, aralıklı hipoksi, frenik sinire yakın olan ve serotonin salgılanmasını sağlayan rafe nükleus nöronlarını aktive eder. Serotonin UDF oluşumunda önemli rolleri olduğu bu mekanizma nedeniyle düşünülmektedir. Serotonin tip 2 reseptörlerinin aktivasyonu, aralıklı hipoksi uygulaması boyunca artmaktadır. Bu artış BKNF salınımını arttırıp, UDF oluşmasında etkin rol oynadığı gösterilmiştir (Bach ve Mitchell, 1996). Serotonine bağımlı mekanizmanın hücre içi aktivasyonunda "G" proteinlerinin "Q" yolağı olarak tarif edilen mekanizmanın etkin olduğu düşünülmektedir. Gq yolağının ise PaO₂'nin 45-55 mmHg'ya kadar düşmesiyle indüklendiği gösterilmiştir (Nichols ve ark., 2012).

Serotonine bağımsız mekanizmasının ise serotonin tip 2 reseptör aktivasyonunun indüklemediği BKNF salınımından bağımsız olarak şiddetli hipoksi durumlarında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu ortaya çıkış hücre içerisinde "G" proteinlerinin "S" yolağı olarak adlandırılan mekanizma ile gerçekleşir. "S" yolağı PaO₂'nin 25-35 mmHg'ya düşmesiyle indüklendiği bildirilmiştir (Nichols ve ark., 2012).

4.5. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ve Serotonin Öğrenme ve Hafızaya Etkisi

4.5.1. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, salgı proteinidir. Beyin ve perifer dokuda bulunan; insan vücudunda sinir hücrelerinin yaşamlarını devam ettirmeleri ve fonksiyonlarını sürdürmeleri için hayati öneme sahip bir nörotrofindir. Aynı zamanda merkezi sinir sisteminde sinirlerin aralarındaki iletişimin efektif ve düzgün şekilde gerçekleşmesinden sorumludur ve bu yapısı nedeniyle, eksikliği durumunda nöral hastalıkların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Kazak ve Yarım, 2015).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör mRNA ekspresyonu, sinir hücrelerindeki aktivite düzeyine bağlı olarak değişir. Aktivite düzeyi arttıkça mRNA seviyesi de artar. Salınımın olduğu yerler özellikle hipokampusta olmak üzere, prefrontal serebral korteks, serebellum, talamus, bulbus, medulla spinalis, bulbusun adrenerjik çekirdekleri, kalp, akciğer, böbrek, düz kas hücre dokusu, vasküler endotelial hücreler, lökosit, trombosit, lenfosit ve monositlerden olduğu rapor edilmiştir. (Kerschensteiner ve ark., 1999; Yamamoto ve Gurney, 1990).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, sinaptik plastisitede önemli etkiye sahiptir. Sinaptik yapılanmayı fasilite ettiği ve presinaptik nörotransmitter salınımını arttırdığı, özellikle dopamin salınım regülasyonunu sağladığı bildirilmiştir (Bekinschtein ve ark., 2008; Suzuki ve ark., 2007; Tyler ve Pozzo-Miller, 2001).

Bazı nörodejeneratif hastalıklarda BDNF salınımının azaldığı görülmüş. Bunlar arasında özellikle parkinson, amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer gibi hastalıkların bulunduğu bildirilmiştir (Holsinger ve ark., 2000; Howells ve ark., 2016; Nishio ve ark., 1998; Phillips ve ark., 1991). Bunlarla birlikte multiple skleroz (MS) hastalığında BDNF seviyesinin arttığı gözlenmiş, bunun nedeni olarak vücudun fizyolojik olarak nöral yapıyı korumaya çalışması olarak bildirilmiştir (Lommatzsch ve ark., 2005).

4.5.2. Serotonin

Yapısal olarak monamin grubunda bulunan serotonin, triptofandan sentezlenen bir nörotransmitterdir. Duygu durumu, davranışlar, motor beceri ve bilişsel fonksiyonlarla doğrudan etki ettiği bilinmektedir. Bizim bu çalışmada değinmek istediğimiz etki mekanizması bellek ve öğrenme üzerinden olacaktır. Bazı çalışmalarda bilişsel fonksiyonlarda serotonin seviyesinin doğrudan etki ettiği bildirilmiş ve serotonin seviyesinin düşmesiyle bilişsel fonksiyonlarda bozulma meydana geldiği rapor edilmiştir (Riedel, Klassen ve Schmitt, 2002). Bunlarla birlikte bazı nörodejeneratif hastalıklarda, örneğin Alzheimer da serotonin seviyesinin azaldığı görülmüştür (Davis ve ark., 2002, Lai ve ark., 2002).

Serotoninin seviyesinin azaltan akut triptofan azaltılması uygulamasıyla özellikle kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçişlerde bozulmalar meydana geldiği bildirilmiş ve uzun süreli belleğinde etkilendiği rapor edilmiştir. (Riedel ve ark., 1999). Bununla birlikte resim, üç boyutlu uzay algısı, şekiller, görsel ve işitsel olarak anlatılan kelimelerin tanınmasında ve hatırlanmasında olumsuz etki olduğu bildirilmiştir (McCallister ve ark., 2002; Sobczak ve ark., 2002; Rowley ve ark., 1998).

Aynı zamanda yapılan çalışmalarda serotoninin dikkat, karar verme, duygu ve bilgi işlemede de etkili olduğu bildirilmiştir.

4.5.3. Öğrenme ve bellek

Genel olarak sinir hücreleri gövde, akson ve dentrit yapılarından oluşmaktadır. Sinir iletimi gövdeden gelen elektriksel akımın akson boyunca ilerleyip, dentritlerden diğer sinir hücresine bilgiyi aktarmak için salınan nörotransmitterler sayesinde sağlanır. İki sinir hücresi arasında bilgi aktarımı yani elektriksel potansiyelin aktarımının sağlandığı bölüme sinaps denir. Sinir ağı ne kadar fazla sinapsa sahipse o kadar çok bilgi işleme kabiliyetine sahiptir (Meneses ve Liy-Salmeron, 2012). Sinir hücresi içerisinde elektriksel potansiyelin aktarımı elektrokimyasal olarak gerçekleşir. Bu aktarıma sinirsel impuls ya da aksiyon potansiyeli denir. Nöron dinlenme durumunda polarizedir ve hücre dışı pozitif içi negatif yüklüdür. Uyarıldığında dışarıdaki sodyum içeri girer ve hücre iç ve dış pozitif negatif dengesi değişir. Bu duruma repolarizasyon denir. İmpulsun iletimi sırasında repolarizasyon ve polarizasyon bölgeleri aralarında elektriksel fark meydana gelir ve bu sayede elektriksel akım oluşarak bilgi aktarımı sağlanır. Elektrik akımının son durağı sinapslardır ve burada nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımından sorumludur.

Nöronların iletişimi ve sinaptik bağlantıları hormon seviyelerinden de etkilenmektedir (Miranda ve ark., 2019).

Öğrenme, duyu organları tarafıyla deneyimlediğimiz, çevresel uyarıların algılanması ve anlamlandırılmasını barındıran süreçtir. İnsan beyni çevreden gelen uyarı miktarının yaklaşık on milyonda birini algılamakta ve anlamlandırmaktadır.

İnsan belleği kısa ve uzun süreli bellek olmak üzere temelde ikiye ayrılır. Kısa süreli bellek mili saniyeleri kapsarken uzun süreli belleğin depolama süresi limitsizdir (Meeter ve ark., 2006). Uzun süreli bellek oluşumunda nöral aktivite tekrarı, sinaps yapısında farklılaşma ve sayısında artışla beraber yeni protein sentezlenmesinin ve enzimlerin etkisi büyüktür.

Bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçişi için nöron gruplarındaki aktivasyon sayesinde kısa süreli belleğin ateşlenmesi ve bunun tekrarları ile nöron içerisindeki protein yolunun en etkin şekilde oluşturulması gerekmektedir. Protein aktivasyonu bu aşamada önemli etki arz etmektedir.

5. MATERYAL METOT

Araştırma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak yürütüldü. Araştırma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurul onayı alındı (Etik Kurul tarih: 27.09.2019, no: 2019/227) (EK 1).

Deney hayvanları: Çalışmamız örneklemini oluşturan sıçanlar, 7 haftalıktan büyük, Sprague Dawley tip erkeklerden oluşmaktadır. Sıçanlar, Bezmialem Vakıf Üniversitesi hayvan deneyleri laboratuvarından temin edildi. Araştırmamızın örneklem büyüklüğü Power and Sample Size versiyon 8.1.2 (PS) programı kullanılarak hesaplandı. Sample size hesaplaması yapılırken benzer bir çalışmadan (Linnarsson ve ark., 1997) alınan verilerle Grup N sapma değeri 1.1, Grup I standart sapma değeri 1.2, ortalamalarda meydana gelen değişim de 2.5 olacak şekilde formüle yerleştirildi. Çalışmanın güç analizi %80 güvenilirlik ve $p < 0,05$ 'den küçük olacak şekilde belirlendiğinde çalışmada yer alması gereken örneklem sayısı, çalışma ve kontrol gruplarında 5'er tane olacak şekilde 10 olarak tespit edildi.

Hayvanlar iki gruba ayrıldı.

1. Çalışma grubu: Aralıklı Hipoksi uygulaması yapıldı.

2. Kontrol grubu: Normoksik ortamda tutuldu.

Kontrol ve çalışma grubunda 5'er tane olmak üzere toplam 10 sıçan kullanıldı.

Deney süresince, sıçanlar kontrollü çevre koşulları altında (12 saat aydınlık / karanlık döngüsü, sıcaklık 23°C) tutuldu ve çalışmanın sonuna kadar standart laboratuvar yiyecekleri ve su ad libitum sağlandı. Hayvanlar çalışma sona erene kadar ayrı kafeslerde tutuldu.

Değerlendirmeler:

- Deneyin sonlandırılmasından üç saat sonra sıçanlardan 1 cc kan alınarak hemogram ölçümleri yapıldı (Lommatzsch ve ark., 2007; Yamamoto ve Gurney, 1990; Kerschensteiner ve ark., 1999).
- Pasif sakınma testi (Meneses ve Liy-Salmeron, 2012).

- Morris Su Labirenti Testi (Meneses ve Liy-Salmeron, 2012).
- Deneyin sonlandırma işlemi sırasında dokular analiz için alındı.

Hemogram ölçümü: Kan, anestezi altında sağ juguler venden alındı. Deneyin yapıldığı ünite de bulunan hemogram cihazı kullanıldı.

Sıçanların, deney bitiminden üç saat sonra yapılan hemogram ölçümlerinde hemoglobin, hematokrit, monosit (Kerschensteiner ve ark., 1999), platelet (Lommatzsch ve ark., 2005; Yamamoto ve Gurney, 1990), ortalama korpüsküler hemoglobin, prokalsitonin testi (PKT) (Ateş, 2015) ve ortalama platelet hacmi (OPH) parametrelerine bakıldı.

Hemogram ölçümü için gerekli kan, anestezi altında juguler ven'den alındı. Deney hayvanları ekibinden veteriner hekim bu işlemi uyguladı. Her sıçandan birer cc kan alındı ve deney hayvanları laboratuvarının içerisinde bulunan hemogram testi cihazında ölçümler gerçekleştirildi. Ölçümlerde bakılan parametreler hemoglobin düzeyi, hematokrit düzeyi, monosit yüzdesi ve sayısı, ortalama korpüsküler hemoglobin düzeyi, platelet seviyesi, prokalsitonin düzeyi ve ortalama platelet hacmi olarak tespit edildi.

Tespit edilen parametrelerin referans değerleri şöyledir;

Tablo 1. Hemogramda bakılan parametreler ve referans değerleri.

Parametre	Referans değer aralığı
Monosit	0-0,98 * 10 ⁹ /L
Monosit %	0-0,5
Hemoglobin	14-18 * gr/dL
Hematokrit %	35-52
Ortalama korpüsküler hemoglobin	16-23 * pg
Prokalsitonin seviyesi %	0-2 ng/ml
Ortalama platelet hacmi	9,7-12,8 * fL
Platelet	500-1370 * 10 ⁹ /L

5.1. Pasif Sakınma Testi

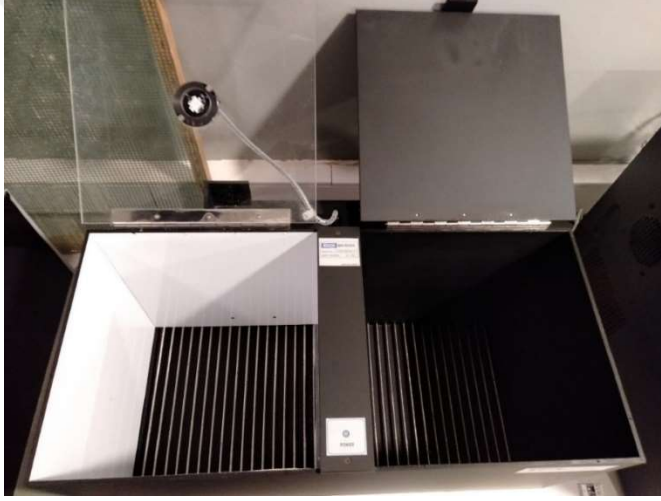
Pasif kaçınma testi, belleği incelemek için kullanılan negatif güçlendirici temeline dayanmaktadır. Cihaz, küçük bir kapıyla ayrılmış iki bölmeden (ızgara zeminli açık ve koyu bir bölme) yapılmıştır. Bölmelerden biri büyük, karanlık ve hayvana elektrik şoku uygulanmasına uygun şekilde tasarlanmış, diğeri küçük, aydınlık ve hayvanın elektrik şoku almadığı bölmedir. Test, öğrenme ve deneme periyodu olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Öğrenme periyodunda, sıçan aydınlık bölmeye konuldu ve test başlatıldı. Hayvanın ortama alışması için 20 saniyelik bir alışma periyodunu takiben kapı otomatik olarak açıldı. Hayvan karanlık bölmeye girdiğinde küçük kapı kapandı ve 2 sn süreyle 2 mA elektrik şokuna maruz bırakıldı. Sıçanın aydınlık bölmeden karanlık tarafa geçmesi için geçen süre kaydedildi. Deneme periyodunda, aynı test 24 saat sonra tekrarlanarak hayvanın karanlık bölmeye geçip geçmediğine bakıldı. Testin sonlandırılma süresi 300 sn'idi. Bu süre içinde karanlık tarafa geçmezse hayvanın öğrenmesinde bir bozukluk olmadığı kabul edildi. Hem kontrol hem çalışma grubundaki sıçanlar, deneyin altıncı günü pasif sakınma testine tabi tutuldu, yedinci gün pasif sakınma testinin ikinci ve sonuçlarının değerlendirileceği aşaması uygulandı.



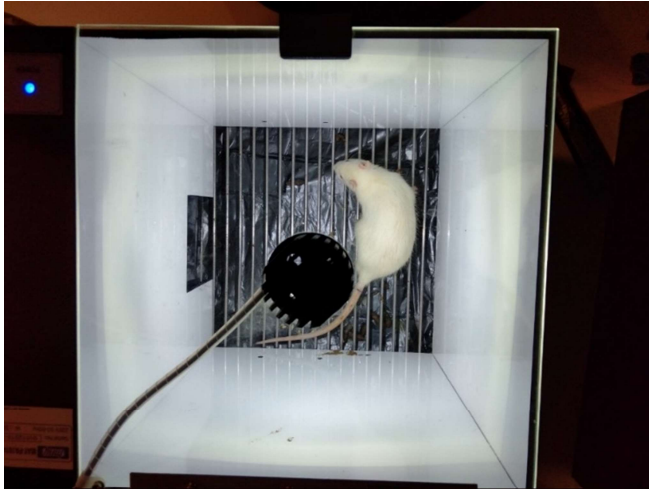
Resim 1. Pasif sakınma testi düzeneği.



Resim 2. Pasif sakınma testi düzeneği.



Resim 3. Pasif sakınma testi düzeneği.



Resim 4. Sıçanın aydınlık bölgede bulunduğu pasif sakınma testi düzeneği.



Resim 5. Sıçanın karanlık bölgede bulunduğu pasif sakınma testi düzeneği.

5.2. Morris Su Labirenti Testi

Sıçan ve fare gibi küçük kemirgenlerde hipokampusa bağlı mekansal öğrenme bellek araştırmaları için günümüzde çok yaygın olarak kullanılan su tankı, 1982 yılında Morris ve arkadaşları tarafından tasarlanmıştır. Morris su labirenti aparatı, kuzey, güney, doğu ve batı olmak üzere dört kadrana bölünmüş dairesel bir siyah havuzu (136 cm çapında, 60 cm yüksekli ve 30 cm derinliğinde) içerir.

Testi uygulamak için havuz su ile (24-26°C) dolduruldu ve bir kaçış platformu (çap 10 cm ve yükseklik 28 cm) güneybatı çeyreğinin merkezinde su yüzeyinin 2 cm altına batırıldı. Labirentin dışında, hayvanların gezinmesine yardımcı olmak için odanın etrafına görsel ipuçları yerleştirildi.

Öğrenme periyodunda, sıçanlar 5 gün boyunca 4'er deneme gerçekleştirildi. Her denemede sıçan rastgele dört konumdan birinden serbest bırakıldı. Hayvanın platformu bulana kadar 60 saniye boyunca yüzmesine izin verildikten sonra hayvanın platform üzerinde 10 saniye boyunca beklemesi için süre tanındı. Platforma ulaşmak için geçen süre, yüzme yolunun uzunluğu ve yüzme hızı, bir video izleme sistemi tarafından sürekli olarak kaydedildi. Test periyodunda (altıncı gün), platform kaldırıldı ve hayvanlar 60 saniye yüzmeye bırakıldı. Harcanan zaman ve hedef çeyrekte geçen mesafe, gruplar arasında karşılaştırmak üzere kaydedildi.



Resim 6. Morris su labirenti testinin uygulandığı oda ve dzenegđi.



Resim 7. Morris su labirenti testinin havuz parçası.



Resim 8. Morris su labirenti testinin havuz parçası ve açık renkte gđzúken bđlge olan platform.



Resim 9. Morris su labirenti testi uygulanırken alınan kamera kaydı.

Deney prosedürü: Hipotezi uygulamak için sıçanların sığabileceği şeklen benzer iki kutu ve bu kutuların izolasyonu sağlandı. İki kutuya da beşer sıçan deney sürecinde yerleştirildi. Deney altı gün sürdü ve her gün aynı saatte aynı anda sıçanlar kutularına konuldu. Çalışma kutusunda, sıçanların ulaşamayacağı şekilde oksijen, basınç, sıcaklık ve nem sensörü yerleştirildi ve kablolar yalıtılmış bir biçimde kutudan dışarı çıkarılıp bilgisayarla bağlantısı sağlandı. Ara modül olarak arduino uno kullanıldı ve bu platformda sensörler çalıştırıldı. Her beş saniyede bir sensörler bilgisayara veri aktarımında bulundu. Bu düzenek, araştırma ekibinden, makine mühendisi araştırmacı tarafından sağlandı. İki grupta aynı sürede kutuda tutuldu. Deney 30 dakika boyunca devam etti. Çalışmanın yapıldığı gruptaki sıçanlar beşer dakikalık periyotlarda hipoksiye maruz bırakıldı. Hipoksi seviyesi %10 olarak uygulandı (Wen MH ve ark.). Hipoksi, kutunun içine azot gazının basılmasıyla sağlandı. İçeri basılan havanın basıncını dengelemek için kutuya balon sabitlendi ve içerideki basınç sabit tutuldu. Deneyi her gün aynı fizyoterapist araştırmacı uyguladı. Her hipoksi periyodunu takiben, çalışma kutusu, beş dakikalık %21'lik oksijen seviyesine tekrar geri getirildi. Bu sayede döngü tamamlandı. Toplamda her deney gününde 15 dakikalık hipoksi ve 15 dakikalık normoksi periyodu uygulanan sıçanlar deneyin bitiş günü itibariyle pasif sakinme testine alındı (Baker-Herman ve ark., 2004; Navarrete-Opazo ve ark., 2016; Satriotomo ve ar., 2016). İlk gün öğrenme ikinci gün test uygulandı. Bu testin sonucunda çalışma grubunun anlamlı şekilde kontrol grubuna göre karanlık bölmeye geçmemeyi öğrendiği görüldü.

Testin bitimi itibariyle sıçanlar, çalışmanın 7'inci ve 12'inci günleri arasında, Morris su labirenti testine alındı ve beş günlük öğrenmenin ardından altıncı gün test uygulandı.

Deneyin sonlandırma işlemi sırasında dokular analiz için alındı. Alınan dokular akciğerler, böbrek, prefrontal korteks, hipokampus ve total beyinden oluşmaktadır.

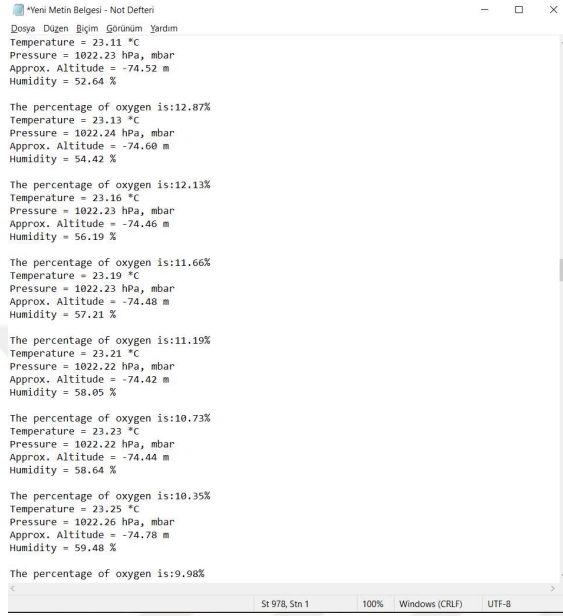
Kontrol grubundaki sıçanlara ise çalışma grubundakine benzer bir kutu temin edildi. Deney sırasında kontrol grubundaki sıçanlar da deney kutularına alındılar ve iki grup arasında ortam farklı oluşturulmaması hedeflendi. Çalışma grubundaki kutu hipoksik periyotlar çizerken kontrol grubundaki kutu ise normoksik durumda tutuldu ve o sıçanlara herhangi bir şey yapılmadı. Yapılan tek işlem, çalışma grubunda olduğu gibi deney hayvanları laboratuvarındaki kafeslerinden alıp, ikisi de aynı ortamda bulunması için aynı şekil ve ebattaki kutuya konulmaları oldu. İki grupta her gün 30 dakika deney kutularında kaldılar. Yine çalışma grubundaki sıçanlar gibi kontrol grubundaki sıçanlardan da aynı işlemlerden geçerek hemogram testi için kan alınımı sağlandı. Sıçanların sonlandırma işlemi anestezi altında dekapitasyon olarak ve veteriner hekimler tarafından uygulandı.

5.3. Sıçanların Bulunduğu Kabinin Özellikleri

Oksijen seviyesi kontrolünün yapılacağı kabinin boyutları 20x30x40cm. Üstten tamamen açılabilir bir kapağa sahip. Aynı anda beş sıçanın yerleştirilebileceği genişlikte. Kabinin Grove marka sensör kartı üzerine yerleştirilmiş Winsen marka elektrokimyasal hücre ile oksijen seviyesi tespit edildi. Yüksek hassasiyete sahip sensörün çalışma aralığı 0 ile %25 oksijen konsantrasyonu aralığındadır. Sensörden gönderilen voltaj bilgisi mikrokontrolcü sayesinde gerçek değerine dönüştürüldü. Deneyler esnasında bu bilgi bir ekran vasıtasıyla sürekli olarak görüntülendi. Aynı zamanda serial porta kaydedilen bilgiler hazırlanan rapor içerisine konuldu. Deney düzeneği ve sensörlerin çalıştırılıp veri alınmasını sağlamak için arduino uno programlaması araştırma ekibinden makine mühendisi araştırmacı tarafından sağlandı.

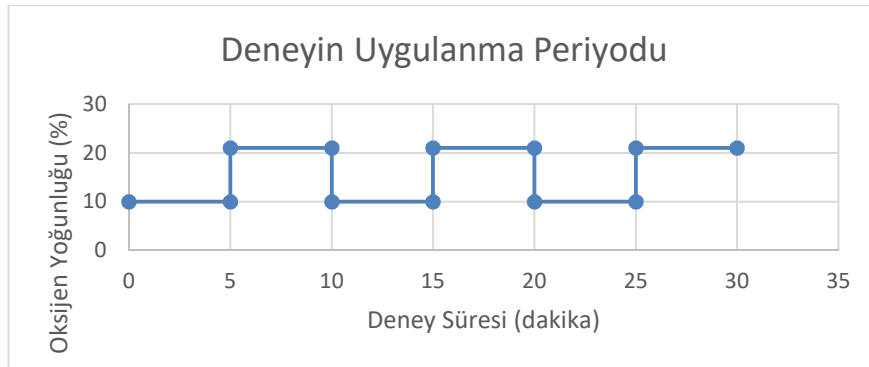
Kabindeki oksijen oranı kontrolü ise kabinin içerisine salınan azot gazı ile sağlandı. Oksijen oranı %10 seviyesine getirilmek istendiğinde kabinin içerisine basınçla

sıkıştırılmış azot gazı tankından 1,5 bar basınçta hava verildi. Grove sensöründen oksijen oranı sürekli olarak kontrol edilip gerçek değerine ulaştığında gaz akışı kesildi. Oksijen oranında düşme olduğunda dışarıdan açılabilir bir kapak vasıtasıyla ortamdan hava akışı sağlandı ve oksijen değeri istenilen değerde tutuldu.



Resim 10. Sensörlerden gelen bilgilerin ara modül ile bilgisayara aktarımı ve kayıt edilişi örneği.

Kabinin içerisine konumlandırılmış fan vasıtasıyla da içerideki hava sirkülasyonu sağlandı. Dışarıya açılan bütün portlar delikli korumalar vasıtasıyla kapatıldı. Böylelikle gaz değiş tokuşuna olanak sağlarken farelerin dışarıya çıkması ya da sensöre ve kendilerine zarar vermesi engellenmiş oldu.



Grafik 1. Deneyin uygulama periyodunun grafiği.

Deney protokolünün bitirildiği gün sıçanlar pasif sakinme testine alındı. Kontrol ve çalışma grubundaki sıçanlara, deney düzeneğindeki karanlık bölmeye geçmeleri

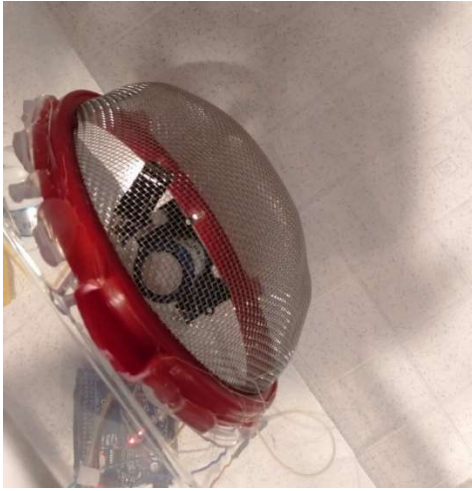
halinde elektrik şoku verildi ve sonraki gün bunu öğrenme durumları değerlendirildi. Sıçanlardan beklenen, testin uygulandığı ikinci gün karanlık bölgeye geçmemeleri yönünde oldu.



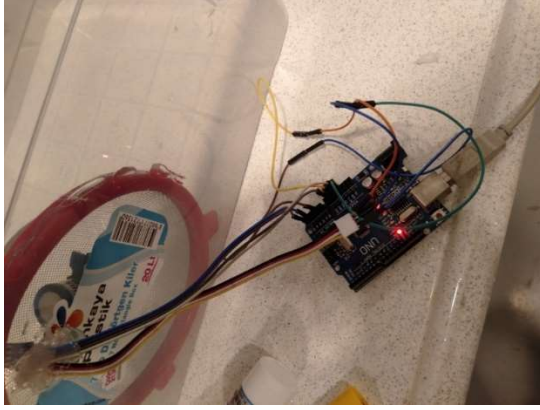
Resim 11. Kontrol grubu sıçanlar ve deneyin uygulandığı kap.



Resim 12. Çalışma grubu sıçanlar ve deneyin uygulandığı kap.



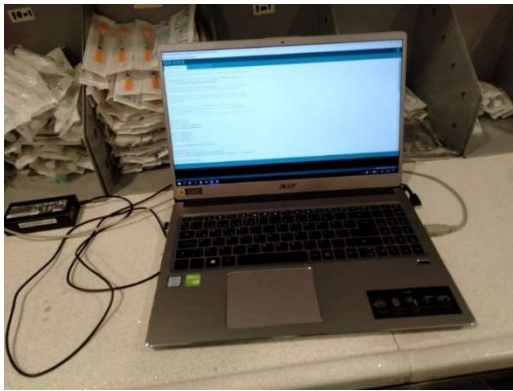
Resim 13. Oksijen, sıcaklık, nem ve basınç sensörünün bulunduğu, korunaklı bölge.



Resim 14. Sensörlerden gelen verilerin bilgisayara aktarılmasını sağlayan Arduino devresi.



Resim 15. Çalışma grubundaki kabın içerisindeki oksijeni seyreltmek için kullanılan azot tüpü.



Resim 16. Veri çıktılarının anlık olarak alındığı, takip edildiği ve depolandığı bilgisayar.

5.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel analizler kullanıldı. Hemogram ölçümlerinde Mann Whitney U testi, Pasif Sakınma ve Morris Su Labirenti testi için ise t testi uygulandı. Windows için Analizler Graphpad Prism 8.0 kullanılarak yapıldı ve $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

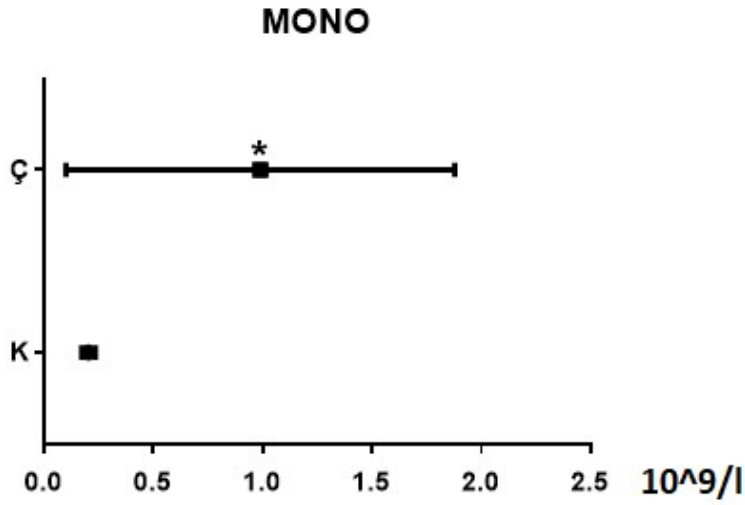


6. BULGULAR

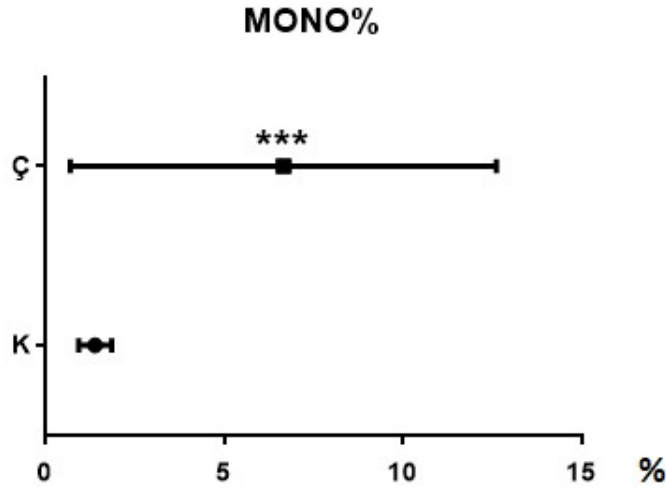
Sıçanlardan deneyin bitiminden üç saat sonra birer cc kan alındı. Alınan kan hemogram analizi için tüplere konuldu. Sıçanların hemogram analizlerinde monosit sayısı ($p<0,05$) ve yüzdesinde ($p<0,001$) çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı görüldü. Grafik 2 ve 3 monosit sayısı ve oranındaki artışı ifade etmektedir. Kerschensteiner ve ark. monositlerden BKNF salınımı olduğunu bildirmişler. Bu bulgular doğrultusunda, monosit artışı, akut aralıklı hipoksi çalışmamızda istediğimiz BKNF salınımını uyarmayı sağladığımızı kanıt teşkil etmektedir. BKNF salınımının da hafızayı etkilediği bilinmektedir.

Tablo 2. Hemogram ölçüm parametreleri ve ortalama değerleri

Hemogram Ölçümü	Ç(ort.)/(±SS)	K(ort.)/(±SS)	p
MONO	0,99 (±0,8887)	0,204 (±0,06989)	<0,05
MONO%	6,66 (±5,953)	1,4 (±0,4637)	<0,001
OKH	18,4 (±0,3317)	17,88 (±0,2864)	<0,05
PLT	908,4 (±106,2)	872,6 (±23,64)	<0,05
PKT	0,586 (±0,07893)	0,584 (±0,01517)	<0,01
OPH	6,46 (±0,114)	6,66 (±0,114)	<0,05
Hemoglobin	15,38 (±0,497)	15,36 (±0,2074)	>0,05
Hematokrit	46,15 (±1,738)	46,76 (±0,7592)	>0,05

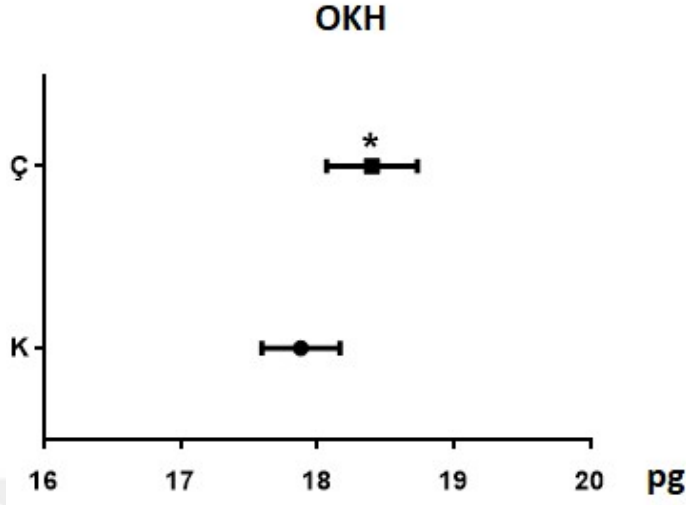


Grafik 2. Monosit sayısı. (Ç, çalışma grubu. K, kontrol grubu. * p<0,05)

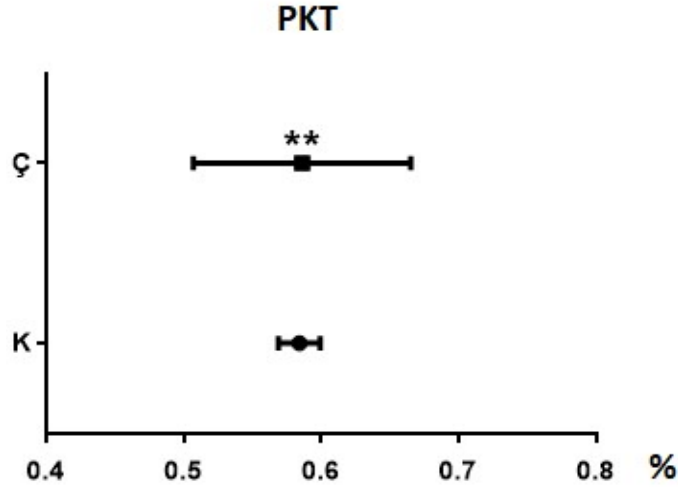


Grafik 3. Monosit yüzdesi. (Ç, çalışma grubu. K, kontrol grubu. *** p<0,001)

Araştırma sonunda yapılan analizlere göre ortalama korpüsküler hemoglobin (OKH) ve Prokalsitonin testi (PKT) parametrelerinin çalışma grubunda kontrol grubundan yüksek olduğu saptandı. Grafik 4’de OKH’deki artış (p<0,05) ve Grafik 5’de PKT değerindeki artışlar (p<0,01) gösterildi. OKH’deki artış, akut solunumsal sıkıntı sendromu için tedavi özelliği taşımaktadır. Çünkü eritrosit başına düşen hemoglobin seviyesinin arttığını gösteren bu parametre, vücutta oksijenin verimli şekilde taşınmasını ve kullanılmasını sağlayacağını gösterir. PKT’deki artış hipoksi sonucu oluşan bir durumdur ve artışı, sıçanlarda hipoksi modelini oluşturabildiğimize kanıt teşkil etmektedir.

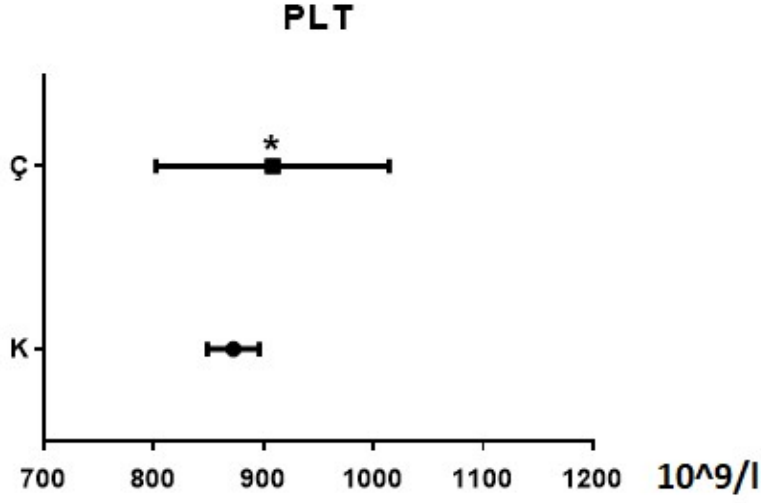


Grafik 4. Ortalama korpüsküler hemoglobin. (Ç, çalışma grubu. K, kontrol grubu. * $p < 0,05$)



Grafik 5. Prokalsitonin testi. (Ç, çalışma grubu. K, kontrol grubu. ** $p < 0,01$)

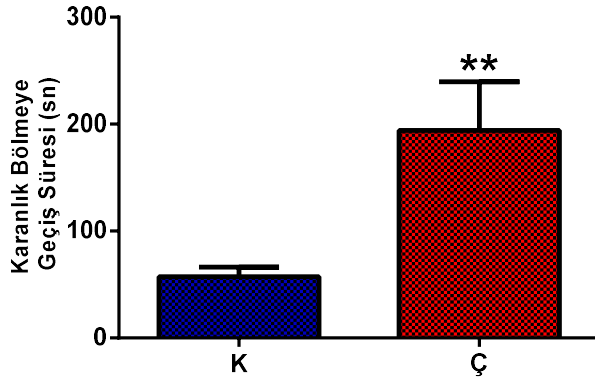
Çalışma grubunda platelet sayısının anlamlı olarak yükseldiği belirlendi ($p < 0,05$). Sonuçlar Grafik 6'de gösterildi. Platelet seviyesindeki yükselme hipoksinin sonuçlarındandır (McDonald, 1978). Ayrıca, Lommatzsch ve ark. plateletin, BKNF salınımını sağladığını, Berg ve ark. akciğer parankiminin onarımında önemli rolü olduğunu bildirmişlerdir.



Grafik 6. Platelet testi. (Ç, çalışma grubu. K, kontrol grubu. * p<0,05)

Gruplar arasında hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi. OKH ve PKT testlerindeki sayısal artış, çalışma grubunda aralıklı hipoksinin geliştirilebildiğini, MONO ve PLT testlerindeki artış ise BKNF salınımının indüklendiğini gösterdi.

Deney protokolünün bitirildiği gün sıçanlar pasif sakınma testinin öğrenme periyoduna alındı. Sonraki gün, pasif sakınma testi, öğrenmeyi değerlendirmek için uygulandı ve bu bölümdeki test sonuçlarına göre çalışma grubundaki sıçanların, kontrol grubundaki sıçanlara göre karanlık bölgeye geçmemeyi öğrendiği görüldü (p<0,01). Kontrol grubundaki her sıçanın karanlık bölgeye geçtiği saptanırken, çalışma grubundaki üç sıçanın karanlık bölgeye hiç geçmediği tespit edildi. Sonuçlar Grafik 7’da gösterildi.

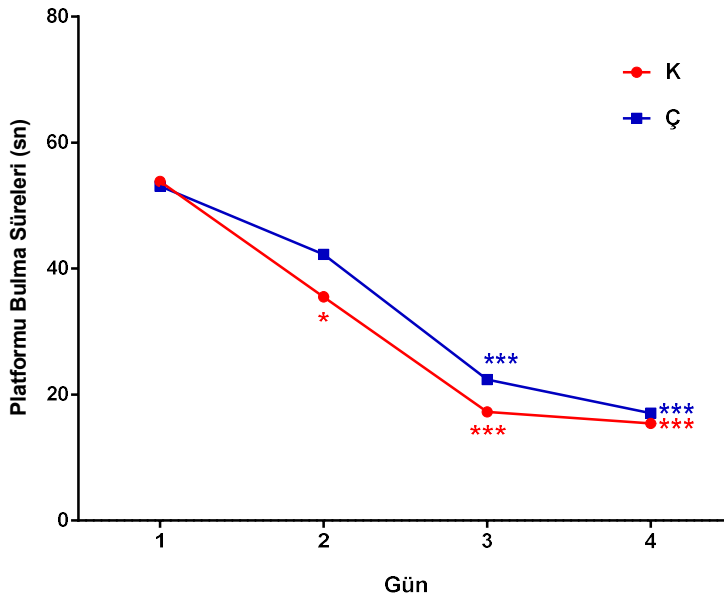


Grafik 7. Sıçanların karanlık bölme kaçış süreleri. (Ç, çalışma grubu. K, kontrol grubu. ** p<0,01)

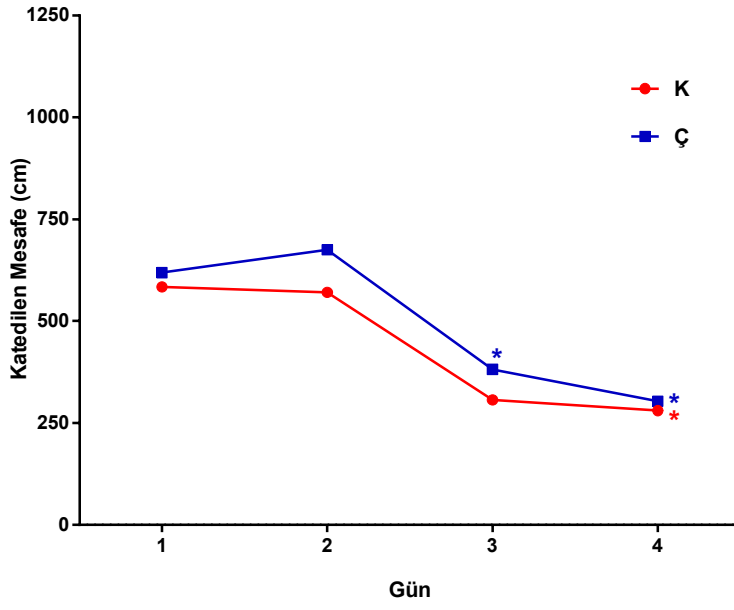
Tablo 3. Pasif sakınma testi değerleri.

Pasif sakınma testi	Ç(ort.)/(SS)	K(ort.)/(SS)	p
Karanlık alana geçme süreleri	197,4 (±50,3)	58,4 (±5,23)	<0,01

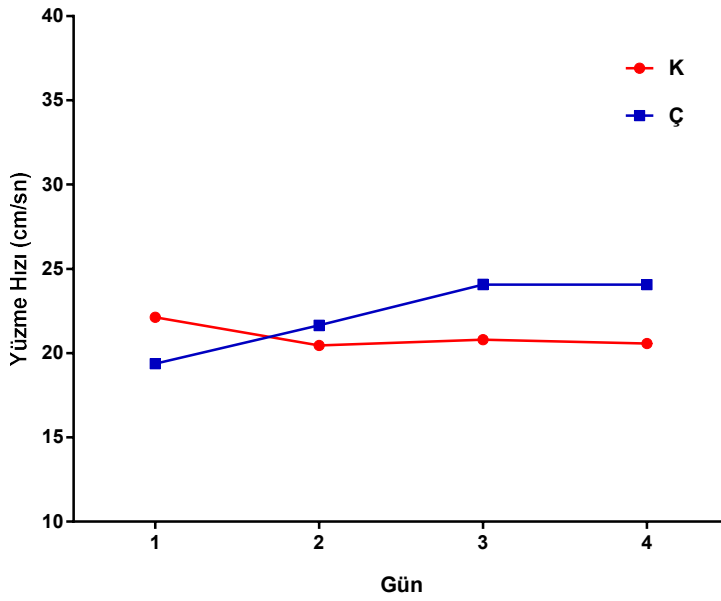
Morris su labirenti testinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05).



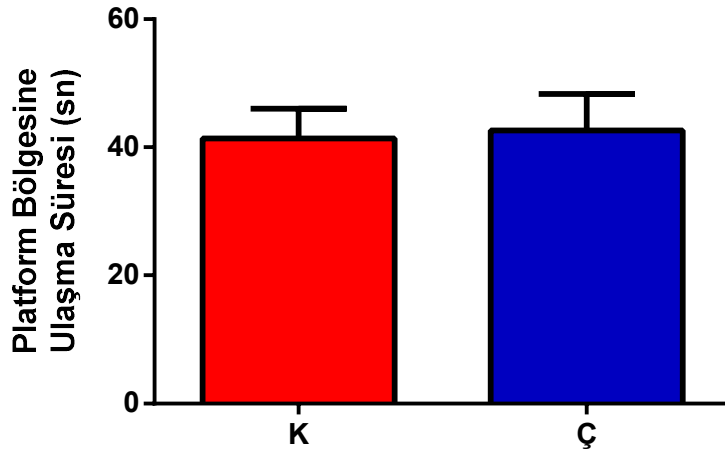
Grafik 8. Sıçanların dört günlük öğrenme periyodunda ortalama platformu bulma süreleri (p>0,05). (Ç, çalışma grubu. K, kontrol grubu).



Grafik 9. Sıçanların dört günlük öğrenme periyodunda ortalama su labirentinde kat ettikleri mesafe ($p>0,05$). (Ç, çalışma grubu. K, kontrol grubu).



Grafik 10. Sıçanların dört günlük öğrenme periyodunda ortalama yüzme hızları ($p>0,05$). (Ç, çalışma grubu. K, kontrol grubu).



Grafik 11. Sıçanların test periyodunda ortalama platform bölgesine ulaşma süreleri ($p>0,05$). (Ç, çalışma grubu. K, kontrol grubu).

Tablo 4. Morris su labirenti testi, beş günlük ve çalışma periyotlarının nümerik tablo değerleri.

Morris Su Labirenti Testi	Ç (ort.)/(SS)	K (ort.)/(SS)	p
5 günlük ortalama platformda durma süresi ortalamaları	33,69 ($\pm 14,59$)	30,49 ($\pm 15,55$)	$>0,05$
5 günlük ortalama kat edilen mesafe	494,737 ($\pm 156,11$)	495,416 ($\pm 111,45$)	$>0,05$
5 günlük ortalama hızlar	22,2941 ($\pm 1,67$)	20,9865 ($\pm 0,78$)	$>0,05$
Platformu bulma süreleri	42,4 ($\pm 6,5$)	41,2 ($\pm 6,3$)	$>0,05$

7. TARTIŞMA

Akut aralıklı hipoksiye maruz bırakılmış sıçanlarda, öğrenmenin ve belleğin ne yönde etkilendiği ve solunum dinamiklerindeki değişiklikleri araştırmayı hedeflediğimiz araştırmamız sonucunda akut aralıklı hipoksi uygulamasının ağırlı uyarana bağı öğrenmede anlamlı olduğunu ancak yer yön bulma hafızası konusunda herhangi bir etkisinin olmadığını bulduk (Meneses ve Liy-Salmeron, 2012).

AAH ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunu hayvan modelleri oluşturmaktadır (Kim ve ark., 2016; Lemes ve ark., 2016; Nichols ve ark., 2015; Satriotomo ve ark., 2016; Sokolowska ve Pokorski, 2006). Bu durum aralıklı hipoksiyi insan üzerinde denemenin zorluklarına bağlanmaktadır. Araştırmamız bu nedenle sıçanlar üzerinde gerçekleştirildi.

Yapılan çalışmada örneklem büyüklüğü on sıçan ile sınırlı tutuldu (Linnarsson ve ark., 1997). Deneyin sonunda OPH değerinde çalışma grubundaki azalmanın nedeni bilinmemektedir.

Çalışmanın hipotezi, AAH uygulamasının, sıçanlarda, BKNF ve serotonin seviyesini arttıracığı ve bu sayede aralıklı hipoksi uygulanan sıçanların öğrenme kabiliyetlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde gelişeceği şeklinde kuruldu. Ancak literatürde BKNF seviyesinin, AAH uygulamasının sonucunda artabileceği raporlanmış olsa da, AAH ile BKNF seviyesinde hiçbir değişikliğin olmadığını raporlayan çalışma da mevcuttur (Becke ve ark., 2018). Literatürde AAH uygulama protokolü ile ilgili çeşitli varyasyonların mevcut olması, AAH standardizasyonunun olmamasını beraberinde getirmektedir. Bir standardizasyon için anlık kan gazı takibi yapılarak kandaki parsiyel oksijen basıncı değerinin 30-60 mmHg arasına düşürmek gerekmektedir (Xing ve Pilowsky, 2010). Ancak bu durum altında hayvan modellemesinde yapılacak müdahalelerin sayısı oldukça azalmaktadır. Biz de çalışmamızı Wen ve ark.'nın araştırmasını dikkate alarak 5'er dakikalık epizotlar ile ve her hipoksi epizotunda %10 oksijen olacak şekilde, sıçan türü olarak da Sprague Dawley tip olarak ve deney süresini de 6 gün olarak planladık.

AAH uygulamasının sınırları mevcuttur. Bu sınırlardan biri otuz dakikanın üzerinde yapılan uygulamalarda BKNF ve serotonin salınımı negatif yönde etkilenmektedir ve solunumsal UDF mekanizması da baskılanmaktadır. Bu nedenle çalışma otuz dakika içerisinde başlayıp tamamlanmalıdır. Döngülerin süresi BKNF ve serotonin salınımıyla beraber solunumsal UKF mekanizmasını da etkilemektedir (Başaran ve ark., 2015; Pamenter ve Powell, 2013). Bu nedenle araştırmamız bu prensibe göre yapılandırıldı.

Hemoglobin ve hematokrit seviyesinde artış görülmemesi, hipoksi çalışmaları için dezavantaj oluşturmaktadır. Deneyin uzun süreli yapılması halinde artış görülebilir. Ancak çalışmada, deneyimiz altı gün sürdüğü için iki grup arasında herhangi bir artış ya da azalma görülmedi. Deneyin 6 gün sürme nedeni, akut aralıklı hipoksi uygulamasının bu süre aralığında tarif edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamız sonunda çalışma grubunda platelet sayısında anlamlı artış tespit edildi ($p<0,05$). McDonald'ın 1978 yılında yaptığı çalışmaya göre hipoksi uygulanan farelerin platelet seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir. Berg ve ark.'nın 1998 yılında yaptıkları çalışmaya göre, alveolar hipoksi artışında akciğer dokusu kendini korumak için platelet kaynaklı büyüme faktör – B'nin üretiminde artış olduğu gösterilmiştir. Bu iki yayın, aralıklı hipoksi uygulamasının, platelet seviyesindeki artışa neden olmasını açıklamaktadır. Platelet seviyesindeki artışın önemli nedenlerinden birisi de kandaki oksijene olan ihtiyaçtır. Bu ihtiyacı karşılamak için trombosit sayısı yani platelet sayısı artmaktadır. Yamamoto ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, trombositlerden BKNF salındığı gösterilmiştir. Bu durum deneyde hedeflenen BKNF artışı için önemli unsur olmaktadır. Plateletteki tabloya benzer şekilde monositlerden de BKNF salınımı olmaktadır. Kerschensteiner ve ark.'nın 1999 yılında yaptıkları deneyde, insanlar üzerinde T hücreleri, B hücreleri ve monositlerin BKNF üretiminde önemli role sahip oldukları gösterilmiştir. Deneyin çalışma grubunda, monosit sayısı ve yüzdesinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Monosit sayısı $p<0,05$, monosit yüzdesi $p<0,001$).

Ortalama korpüsküler hemoglobin, eritrosit başına düşen hemoglobin sayısını ifade etmektedir. Yapılan deney altı gün boyunca ve yarım saat süre ile uygulandığında

hemogram analizinde hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiş ancak OKH'deki çalışma grubunda anlamlı şekilde olan artış ($p<0,05$), aralıklı hipoksi uygulamasının eritrosit başına düşen hemoglobin sayısında artışa neden olduğu gösterildi. Bunu, dokuların oksijene duyduğu ihtiyacı karşılayabilmek için eritrosit içerisindeki hemoglobin sayısı ve bu yolla dokulara oksijen iletimini arttırmasına bağlamaktayız.

Ateş H'nin 2015 yılında yapmış olduğu tez çalışmasında, obstruktif uyku apne sendromlu hastalarda PKT seviyelerinde anlamlı artış olduğunu raporlamıştır. Bu bulgular ışığında PKT değerindeki anlamlı artışın ($p<0,01$) nedeni olarak hipoksiye karşı gelişen reaksiyon olduğunu düşünmekteyiz.

Morris su labirenti testi için Wistar tip sıçan kullanılması gerekmektedir ancak literatürde aralıklı hipoksi için Sprague Dawley tip sıçan kullanıldığı için çalışmamızda bu türden sıçanlar seçilmiştir (Lemes ve ark., 2016). Sprague Dawley tip sıçanların öğrenme kabiliyetlerindeki kötü şablon, Morris su labirenti testi açısından sorun oluşturmaktadır ve en uygun tür Wistar olarak görülmektedir (Meneses ve Liy-Salmeron, 2012). Wistar tip sıçanlar, testin ikinci günü genellikle platformu bulmayı öğrenirler. Araştırmamızda ise Sprague Dawley tip sıçanlar deneyin üçüncü günü itibarıyla platformu bulmayı öğrenebilmişlerdir.

Deney protokolünün bitirildiği gün sıçanlar pasif sakınma testine alındı. Bu bölümdeki test sonuçlarına göre çalışma grubundaki sıçanların, kontrol grubundaki sıçanlara göre karanlık bölgeye geçmemeyi öğrendiği görüldü. Çalışma grubundaki sıçanlardan üç tanesinin test süreci boyunca (300 saniye karanlık bölgeye geçilmediği durumda sıçanın öğrendiği kabul edildi ve test bitirilmiştir) karanlık bölgeye geçmemesi ve iki grup arasındaki bu anlamlı fark, çalışmanın hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızın solunum fizyoterapisine katkısı, geleceğe yönelik yeni rehabilitasyon teknikleriyle birleştirilebilir formda olmasıdır. Periyodik aralıklı hipoksi oluşturabilecek teknikler ile hem nörolojik hem de solunum rehabilitasyonunu birlikte uygulamak mümkün olur. Ayrıca yeni bir rehabilitasyon programı anlamına

gelir. Gelecekte yapılacak araştırmalarla, protokoller geliştirilebilir ve hastalıklara yönelik uygulamalar sağlanabilir.

Çalışmamızdan aldığımız parametreler ile Morris su labirenti testi için yapılan g analizinde, anlamlılık değeri p , 0,05'den küçük olacak şekilde ve %80'lik güvenilirlik arasında yapılan analizde, anlamlılık için gereken örneklem büyüklüğü her bir grup için 350 adet olacak şekilde hesaplandı. Bu durum da sıçan türünün önemini gösterdi.

Deneyleler sırasında çalışma grubundaki üç numaralı sıçanın depresyona girdiği tespit edildi. Bu durum nedeniyle çalışmamızdan verileri çıkarıldı ve analizler bu şekilde yapıldı. Depresyonu giriş nedeni tespit edilemedi.

Araştırmanın Limitasyonları

- Çalışmamızda sıçanların satürasyon ölçümleri yapılamadı. Satürasyon takibi sıçanlarda anestezi altında yapılabildiği için bu takip çalışmamızda gerçekleştirilemedi.
- Kan gazı parametreleri ölçümünün olmaması da limitasyonlarımızdan bir diğeridir.
- Sprague Dawley tip sıçan kullanımı ve örneklem büyüklüğü limitasyonu, öğrenme ve bellek konusunda Morris su labirenti testini etkilediğini düşünmekteyiz. Literatürde Wistar tip sıçanların Morris su labirenti testi için daha uygun olduğu aktarılmaktadır. G analizi de mevcut yayınlardan dolayı Wistar tip sıçan üzerinden yapılmış ve örneklem büyüklüğü hata payıyla bu sonuçlara göre tespit edilmiştir. Sprague Dawley tip sıçan kullanım nedeni ise aralıklı hipoksi uygulamalarının Sprague Dawley tip sıçanlarda yapılmasından kaynaklanmaktadır. Sıçan türü seçiminin Morris su labirenti testinin anlamsız gelme nedenlerinden olduğunu düşünmekteyiz.

8. SONUÇ

Akut aralıklı hipoksiye maruz sıçanlarda öğrenme, bellek ve solunum dinamiklerinin değişimini araştırdığımız çalışmamız sonunda;

- Monosit sayısı ve yüzdesi çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır.
- Platelet sayısı çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır.
- Ortalama korpüsküler hemoglobin ve prokalsitonin test parametreleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır.
- Pasif sakınma testine göre çalışma grubundaki sıçanların öğrenme becerisinin arttığı saptanmıştır.
- Morris su labirenti testinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- OKH artışı akut solunumsal sıkıntı sendromlu hastalarda, hastalığın prognozu için düzelti etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmamız sonuçlarına göre akut aralıklı hipoksi maruziyeti sıçanlarda solunum dinamiklerine, öğrenme ve bellek kabiliyeti üzerine olumlu katkı sağlayabileceği belirlenmiştir. Gelecek araştırmaların farklı süreler, saturasyon ve kan gazı takibi ile yapılmasının literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu konu hakkında daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKÇA

1. Ateş H. Obstruktif uyku apne sendromunun şiddetinin belirlenmesinde serum prokalsitonun, pentraksin 3 ve hsCRP'nin rolü. Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, yüksek lisans tezi, 2015, Tekirdağ (Danışman: Prof. Dr. A Gürel).
2. Aygencel G. Arter kan gazının yorumlanması. Arch Turk Soc Cardiol. 2014;42(2):194-202.
3. Bach KB, Mitchell GS. Hypoxia-induced long-term facilitation of respiratory activity is serotonin dependent. Respir Physiol. 1996;104: 251–260.
4. Baker-Herman TL, Fuller DD, Bavis RW, Zabka AG, Golder FJ, Doperalski NJ, Johnson RA, Watters JJ, Mitchell GS. BDNF is necessary and sufficient for spinal respiratory plasticity following intermittent hypoxia. Nat Neurosci. 2004;7: 48–55.
5. Baker-Herman TL, Mitchell GS. Episodic but not continuous hypoxia elicits long-term facilitation of phrenic motor output in rats. J Physiol. 2000; 529: 215– 219.
6. Balcı AE, Balcı TA, Eren N. FEV1 ve akciğer perfüzyon sintigrafisinde torakotomiyle oluşan değişimlerin korelasyonu. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg. 2000;8:706-708.
7. Ballantyne D, Scheid P. Central chemosensitivity of respiration: a brief overview. Respir Physiol. 2001;129:5-12.
8. Barnes NM, Sharp, T. A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology. 1999;38:1083–1152.
9. Başaran KE, Yıldız S, Aydoğan S. Signalling mechanisms of ventilatory long term facilitation. Journal of Health Sciences. 2015;24:70-78.
10. Becke A, Müller P, Dordevic M, Lessmann V, Brigadski T, Müller NG. Daily Intermittent Normobaric Hypoxia Over 2 Weeks Reduces BDNF Plasma Levels in Young Adults – A Randomized Controlled Feasibility Study. Frontiers in Physiology. 2018;9:1337.

11. Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. BDNF and memory formation and storage. *Neuroscientist*. 2008;14(2):147-56.
12. Bekinschtein P, Cammarota M, Medina JH. BDNF and memory processing. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt C:677-83.
13. Berg JT, Breen CB, Fu Z, Mathieu-Castello O, West JB. Alveolar hypoxia increases gene expression of extracellular matrix proteins and platelet-derived growth factor-B in lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1920–1928.
14. Blöchl A, Sirrenberg C. Neurotrophins stimulate the release of dopamine from rat mesencephalic neurons via Trk and p75Lntnr receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271: 21100-21107.
15. Bramham CR, Southard T, Sarvey JM, Herkenhem M, Brady LS. Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA expression in behaving rats: evidence for interhemispheric communication. *Journal of Comparative Neurology*. 1996;368:371-382.
16. Brigadski T, Lessmann V. BDNF: a regulator of learning and memory processes with clinical potential. *E-Neuroforum*. 2014;20(1): 1-11.
17. Castrén E, Thoenen H, Lindholm D. Brain derived neurotrophic factor messenger RNA is expressed in the septum, hypothalamus and in adrenergic brain stem nuclei of adult rat brain and is increased by osmotic stimulation in the paraventricular nucleus. *Neuroscience*. 1995;64:71-80.
18. Chen B, Dowlatsahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry*. 2001;50:260-265.
19. Cragg PA. Respiration In: Bray JJ. Cragg PA, Macknight ADC, Mills RG. *Lecture notes on human physiology*. 4 th edition New Zeland: Cambridge 1999;16:399-467.
20. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory?. *Front Mol Neurosci*. 2010;3:1-14.
21. Cutz E, Jackson A. Neuroepithelial bodies as airway oxygen sensor. *Respir Physiol*. 1999;115:201-214.

22. Davis K L, Charney D, Coyle JT, Nemerhoff C. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. American College of Neuropsychopharmacology. 2002;16: 214-222
23. Dougherty BJ, Terada J, Springborn SR, Vinit S, MacFarlane PM, Mitchell GS. Daily acute intermittent hypoxia improves breathing function with acute and chronic spinal injury via distinct mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;256:50–57.
24. Dugich-Djordjevic MM, Peterson C, Isono F, Widmer HR, Denton TL, Bennett GL, Hefti F. Immunohistochemical visualization of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *European Journal of Neuroscience.* 1995;7:1831-1839.
25. Etnier JL, Wideman L, Labban JD, Piepmeyer AT, Pendleton DM, Dvorak KK, Becofsky K. The Effects of Acute Exercise on Memory and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *J Sport Exerc Psychol.* 2016;38(4):331-340.
26. Fuller DD, Bach KB, Baker TL, Kinkead R, Mitchell GS. Long term facilitation of phrenic motor output. *Respir Physiol.* 2000;121(2-3):135-46.
27. Fuller DD, Zabka AG, Baker TL, Mitchell GS. Phrenic long-term facilitation requires 5-HT receptor activation during but not following episodic hypoxia. *J Appl Physiol (1985).* 2001;90(5):2001-6.
28. Ganong WF. Pulmonary function In: *Review of Medical Physiology.* 19th edition United States of America A Simon & Schust 2002;34:617-634.
29. González-Burgos I, Feria-Velasco A. Serotonin/dopamine interaction in memory formation. *Prog Brain Res.* 2008;172:603-23.
30. Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacology and Therapeutic.* 2000;86:277-304.
31. Hayashi F, Coles SK, Bach KB, et al. Time-dependent phrenic nerve responses to carotid afferent activation: intact vs. decerebellate rat. *The American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1993; 265: 811–819.
32. Hayes HB, Jayaraman A, Herrmann M, Mitchell GS, Rymer WZ, Trumbower RD. Daily intermittent hypoxia enhances walking after chronic spinal cord injury: a randomized trial. *Neurology.* 2014;82(2):104–113.

33. Holsinger RM, Schnarr J, Henry P, Castelo VT, Fahnestock M. Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcriptionpolymerase chain reaction: decreased levels in Alzheimer's disease. *Brain Research Molecular Brain Research*. 2000;76: 347-354.
34. Howells DW, Porritt M, Wong JY, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, Donan GA. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's diseases substantia nigra. *Experimental Neurology*. 2000;166:127-135.
35. Hötting K, Schickert N, Kaiser J, Röder B, Schmidt-Kassow M. The effects of acute physical exercise on memory, peripheral BDNF, and cortisol in young adults. *Neural Plasticity*. 2016;2016:1-12.
36. Huntley GW, Benson DL, Jones EG, Isackson PJ. Developmental expression of brain derived neurotrophic factor mRNA by neurons of fetal and adult monkey prefrontal cortex. *Brain Research Developmental Brain Research*. 1992;70:53-63.
37. Irak M. Serotoninin bilişsel işlevdeki rolü. *Türk Psikoloji Yazıları*. 2012;15(29):13-22.
38. Jeon YK, Ha CH. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environ Health Prev Med*. 2017;22(1):27.
39. Jiang L, Zhang H, Wang C, Ming F, Shi X, Yang M. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2019;88: 168-174.
40. Kaptan Z, Üzüm G. Erişkin hipokampal nörogenezin öğrenme ve hafıza fonksiyonlarındaki rolü. *Turk J Neurol*. 2016;22:149-155.
41. Karalezli A. Arter kan gazları. *Turkish Medical Journal*. 2007;1:44-50.
42. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003;177:377-384.
43. Karaturan Yelmen N, Şahin G, Oruç T, Hacıbekiroğlu M. Hypoxic initiation of pulmonary hypertension is mediated by serotonin secretion from neuroepithelial bodies in chemodener- vated dogs. *Chinese J Physiol*. 2003;46:27-33.
44. Kazak F, Yarım GF. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*. 2015;10(2):120-129.

45. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle RL, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohfeld R. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *The Journal of Experimental Medicine*. 1999;189:865-870.
46. Kim SJ, Kim YJ, Kakall Z, Farnham MM, Pilowsky PM. Intermittent hypoxia-induced cardiorespiratory long-term facilitation: A new role for microglia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;226:30-8.
47. Kishino A, Nakayama C. Enhancement of BDNF and activated-ERK immunoreactivity in spinal motor neurons after peripheral administration of BDNF. *Brain Res*. 2003;964(1):56-66.
48. Korkmaz Ö, Mahiroğlu A. Beyin, bellek ve öğrenme. *Kastamonu Eğitim Dergisi*. 2007;15(1):93-104.
49. Lai CL, Lu CC, Lin HC, ve ark. Valproate is protective against 6-OHDA-induced dopaminergic neurodegeneration in rodent midbrain: A potential role of BDNF up-regulation. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1 Pt 3):420–428.
50. Lai MKP, Tsang SWY, Francis PT, Keene J, Hope T, Esiri MM, ve ark. Postmortem serotonergic correlated of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 2002;13: 1175-1178.
51. Lemes EV, Aiko S, Orbem CB, ve ark. Long-term facilitation of expiratory and sympathetic activities following acute intermittent hypoxia in rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;217(3):254–266.
52. Linnarsson S, Björklund A, Ernfors P. Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci*. 1997;9(12):2581-7.
53. Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, Fischer A, Lewin GR, Renz H. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *American Journal of Pathology*. 1999;155: 1183-1193.

54. Lommatzsch M, Niewerth A, Klotz J, SchulteHerbruggen O, Zingler C, Schuff-Werner P. Platelet and plasma BDNF in lower respiratory tract infections of the adult. *Respiratory Medicine*. 2007;101:1493-1499.
55. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*. 2005;26: 115-123.
56. Long WQ, Gesbrecht GG, Anthonsen NR. Ventilatory response to moderate hypoxia in awake chemodenervated cats. *J Appl Physiol*. 1993;74:805-810.
57. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;220:223-50.
58. Marcus NJ, Olson EB Jr, Bird CE, Philippi NR, Morgan BJ. Time-dependent adaptation in the hemodynamic response to hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;165(1):90–96.
59. McAllister-Williams RH, Massey AE, Rugg MD. Effects of tryptophan depletion on brain potential correlates of episodic memory retrieval. *Psychopharmacology*. 2002;160: 434-442.
60. McDonald TP. Platelet production in hypoxic and RBC-transfused mice. *Scand J Haematol*. 1978;20:213-220.
61. McGuire M, Bradford A. Chronic intermittent hypercapnic hypoxia increases pulmonary arterial pressure and haematocrit in rats. *European Respiratory Journal*. 2001;18: 279-285.
62. McGuire M, Zhang Y, White DP, Ling L. Effect of hypoxic episode number and severity on ventilatory long-term facilitation in awake rats. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(6):2155-61.
63. McGuire M, Zhang Y, White DP, Ling L. Phrenic long-term facilitation requires NMDA receptors in the phrenic motonucleus in rats. *J Physiol*. 2005;567(Pt 2):599–611.
64. McKay LC, Janczewski WA, Feldman JL. Sleepdisordered breathing after targeted ablation of preBotzinger complex neurons. *Nat Neurosci*. 2005; 8(9): 1142–1144.

65. Meeter M, Talamini L, Schmitt JA, Riedel WJ. Effects of 5-HT on memory and the hippocampus: model and data. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(4):712-20.
66. Meltzer CC, Smith G, Dekosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, Kupfer DJ, Reynolds CF. Serotonin in aging, late-life depression and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18:407 – 430.
67. Meneses A. 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23:1111–1125.
68. Meneses A, Liy-Salmeron G. Serotonin and emotion, learning and memory. *Rev Neurosci*. 2012;23(5-6):543-53.
69. Meneses A, Perez-Garcia G. 5-HT1A receptors and memory. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;1:705–727.
70. Millhorn DE, Eldridge FL, Waldrop TG. Prolonged stimulation of respiration by a new central neural mechanism. *Respir Physiol*. 1980;41: 87–103.
71. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13(363):1-25.
72. Mitchell GS, Powell FL, Hopkins SR, ve ark. Time domains of the hypoxic ventilatory response in awake ducks: episodic and continuous hypoxia. *Respiratory Physiology*. 2001; 124: 117-128.
73. Navarrete-Opazo A, Alcayaga J, Testa D, Quinteros AL. Intermittent Hypoxia Does not Elicit Memory Impairment in Spinal Cord Injury Patients. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31(4):332-42.
74. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature*. 1995;373:109.
75. Nawa H, Carnahan J, Gail C. BDNF protein measured by a novel enzyme immunoassay in normal brain and after seizure: partial disagreement with mRNA levels. *European Journal of Neuroscience*. 1995;7:1527-1535.
76. Nichols NL, Craig TA, Tanner MA. Phrenic long-term facilitation following intrapleural CTB-SAP-induced respiratory motor neuron death. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;256:43–49.

77. Nichols NL, Dale EA, Mitchell GS. Severe acute intermittent hypoxia elicits phrenic long-term facilitation by a novel adenosine-dependent mechanism. *Journal of Applied Physiology*. 2012; 112: 1678-1688.
78. Nichols NL, Satriotomo I, Allen LL, Grebe AM, Mitchell GS. Mechanisms of Enhanced Phrenic Long-Term Facilitation in SOD1G93A Rats. *J Neurosci*. 2017;37(24):5834–5846.
79. Nichols NL, Satriotomo I, Harrigan DJ, Mitchell GS. Acute intermittent hypoxia induced phrenic long-term facilitation despite increased SOD1 expression in a rat model of ALS. *Exp Neurol*. 2015;273:138–150.
80. Nishio T, Sunohara N, Furukawa S. Neutrophin switching in spinal motoneurons of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport*. 1998;9: 1661-1665.
81. Olson Jr EB, Bohne CJ, Dwinell MR, ve ark. Ventilatory long-term facilitation in unanesthetized rats. *Journal of Applied Physiology*. 2001; 91: 709-716.
82. Pamerter ME, Powell FL. Signalling mechanisms of long term facilitation of breathing with intermittent hypoxia. *F1000Prime Rep*. 2013;5:23.
83. Patterson SL, Grover LM, Schwartzkroin PA, Bothwell M. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron*. 1992;9:1081-1088.
84. Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramee GR, Johnson SA, Winslow JW. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991;7:695-702.
85. Phillips HS, Hains JM, Laramee GR, Rosenthal A, Winslow JW. Widespread expression of BDNF but not NT3 by target areas of basal forebrain cholinergic neurons. *Science*. 1990;250:290-294.
86. Powell FL. Control of breathing. In: Berne RM, Koeppen BM, Stanton BA, eds. *Physiology*. 5 th edition United States of America, Mosby. 2004;22:289-303.
87. Riedel WJ, Klaassen T, Deutz NE, van Someren A, van Praag HM. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology*. 1999;141: 362-369.



88. Riedel WJ, Klaassen T, Schmitt JAJ. Tryptophan, mood and cognitive function. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2002;16: 581-589.
89. Rowley B, Van F, Mortimore C, Cornell J. Effects of acute Tryptophan Depletion on tests of frontal and temporal lobe function. *Journal of Psychopharmacology*. 1998;12: A60.
90. Saryal S. Akciğer volümleri. *Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2017;10:21-28.
91. Satriotomo I, Nichols NL, Dale EA, Emery AT, Dahlberg JM, Mitchell GS. Repetitive acute intermittent hypoxia increases growth/neurotrophic factor expression in non-respiratory motor neurons. *Neuroscience*. 2016;322:479–488.
92. Scarisbrick IA, Jones EG, Isackson PJ. Coexpression of mRNAs for NGF, BDNF, and NT-3 in the cardiovascular system of the pre- and postnatal rat. *The Journal of Neuroscience*. 1993;13:875-893.
93. Scharfman HE, Mercurio TC, Goodman JH, Wilson MA, MacLusky NJ. Hippocampal excitability increases during the estrous cycle in the rat: a potential role for brain-derived neurotrophic factor. *The Journal of Neuroscience*. 2003;23: 11641-11652.
94. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, Aan Het Rot M, Deutz NE, Honig A. Cognition following Acute Tryptophan Depletion: differences between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychological Medicine*. 2002;32: 503-515.
95. Sokolowska B, Pokorski M. Ventilatory augmentation by acute intermittent hypoxia in the rabbit. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57: 341-347.
96. Streeter KA, Sunshine MD, Patel S, Gonzalez-Rothi EJ, Reier PJ, Baekey DM, Fuller DD. Intermittent hypoxia enhances functional connectivity of midcervical spinal interneurons. *Journal of Neuroscience*. 2017;37(35): 8349-8362.
97. Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, Ogura A, Kashihara M, Hara T, Koshimizu H, Kojima M. Brain-Derived Neurotrophic Factor Regulates Cholesterol Metabolism for Synapse Development. *The Journal of Neuroscience*. 2007;27: 6417-6427.

98. Şahin G, Oruç T, Şimşek G, Güner İ. The effect of central and peripheral administration of acetylcholine and epinephrine on respiration. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1998;42:20-24.
99. Şahin G. Solunum kontrolü. *Solunum.* 2004;6(5):245-254.
100. Sokolowska B, Pokorski M. Ventilatory augmentation by acute intermittent hypoxia in the rabbit. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57: 341-347.
101. Terada J, Nakamura A, Zhang W, ve ark. Ventilatory long-term facilitation in mice can be observed during both sleep and wake periods and depends on orexin. *Journal of Applied Physiology.* 2008; 104: 499-507.
102. Tester NJ, Fuller DD, Fromm JS, Spiess MR, Behrman AL, Mateika JH. Long-term facilitation of ventilation in humans with chronic spinal cord injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(1):57-65.
103. Turner DL, Mitchell GS. Long-term facilitation of ventilation following repeated hypoxic episodes in awake goats. *J Physiol.* 1997; 499: 543-450.
104. Tongiorgi E, Baj G. Functions and mechanisms of BDNF mRNA trafficking. *Novartis Foundation Symposium.* 2008;289:136-147.
105. Tongiorgi E, Sartori A, Baj G, Bratina A, Di Cola F, Zorzon M, Pizzolato G. Altered serum content of brain-derived neurotrophic factor isoforms in multiple sclerosis *Journal of the Neurological Science.* 2012;320: 161-165.
106. Tongiorgi E, Righi M, Cattaneo A. Activity-dependent dendritic targeting of BDNF and TrkB mRNAs in hippocampal neurons. *The Journal of Neuroscience.* 1997;17: 9492-9505.
107. Trumbower RD, Hayes HB, Mitchell GS, Wolf SL, Stahl VA. Effects of acute intermittent hypoxia on hand use after spinal cord trauma: A preliminary study. *Neurology.* 2017;89(18):1904–1907.
108. Tyler WJ, Pozzo-Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *The Journal of Neuroscience.* 2001;21: 4249-4258.
109. Ulabay G, Küpeli E, Metintaş M. *Solunum fiziyojisi ve fiziopatolojisi.* 1. basım, İstanbul Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2017.
110. Vizek M, Pickeet CK, Weil JV. Biphasic ventilatory response of adult cats to sustained hypoxia has central origin. *J Appl Physiol.* 1987;63:1658-1664.

111. Wen MH, Wu MJ, Vinit S, Lee KZ. Modulation of Serotonin and Adenosine 2A Receptors on Intermittent Hypoxia-Induced Respiratory Recovery following Mid-Cervical Contusion in the Rat. *J Neurotrauma*. 2019;36(21):2991-3004.
112. Wenninger JM, Pan LG, Klum L, Leekley T, Bastastic J, Hodges MR, Feroah TR, Davis S, Forster HV. Large lesions in the pre-Botzinger complex area eliminate eupneic respiratory rhythm in awake goats. *J Appl Physiol*. 2004; 97(5): 1629–1636.
113. Widdicombe J. Airway receptors. *Respir Physiol*. 2001;125:3-15.
114. Wilkerson JE, Mitchell GS. Daily intermittent hypoxia augments spinal BDNF levels, ERK phosphorylation and respiratory long-term facilitation. *Exp Neurol*. 2009;217(1):116–123.
115. Wilkerson JER, Devinney M, Mitchell GS. Intermittent but not sustained moderate hypoxia elicits long-term facilitation of hypoglossal motor output. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;256:15–20.
116. Xing T, Pilowsky PM. Acute intermittent hypoxia in rat in vivo elicits a robust increase in tonic sympathetic nerve activity that is independent of respiratory drive. *J Physiol*. 2010;588(16):3075-3088.
117. Yamamoto H, Gurney ME. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *The Journal of Neuroscience*. 1990;11:3469-3478.
118. Zuccato C, Marullo M, Conforti P, MacDonald ME, Tartari M, Cattaneo E. Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease. *Brain Pathology*. 2008;2: 225-238.

10. EKLER

EK 1-



**T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ**

SAYI: 2019/227
KONU: Sn. Doç. Dr. Aysel YILDIZ

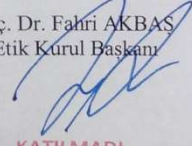
27.09.2019

Sayın, Doç. Dr. Aysel YILDIZ

“Sıçanlarda Aralıklı Hipoksi Uygulamasının Öğrenme-Bellek ve Solunum Dinamikleri Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi.” başlıklı projenize ait başvurunuz 26.09.2019 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

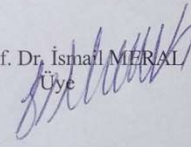
Çalışılacak Hayvanın	Türü Sayısı	Sıçan
		10

Doç. Dr. Fahri AKBAS
Etik Kurul Başkanı



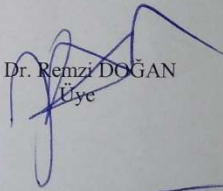
KATILMADI

Prof. Dr. İsmail MERAL
Üye




KATILMADI

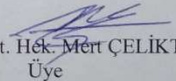
Doç. Dr. Remzi DOĞAN
Üye



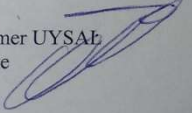
Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK
Üye




Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh BAHADORI
Üye



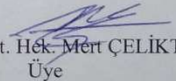
Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL
Üye



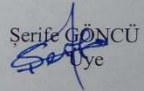
Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER
Üye




Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye



Şerife GÖNCÜ
Üye



Semihâ NİŞANCI
Üye



- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.



11. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Talha	Soyadı	KILIÇ
Doğum Yeri	Ardahan	Doğum Tarihi	25.03.1992
Uyruğu	TC	Tel	0536 251 7808
E-mail	Fzt.talhakilic@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2014

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1 Fizyoterapist	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi	5

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Orta	Orta	orta

Yabancı Dil Sınav Notu

YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	61.25							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	87.4	84.5	80.9